



REGISTRO Y COMERCIO
Fecha: 2000-07-29 11:53:14
Folio: 544
Trámite: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 411

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Japón

Departamento o Estado

Dirección

1-1, Doshomachi 4-Chone, Chuo-Ku,

Ciudad

Osaka 541-0045

(74) DATOS DEL APODERADO

EMILIO FERRERO

Nombre

Carrera 4 no. 72-35 piso 4o.,

Dirección y Domicilio

BOGOTA COLOMBIA

Ciudad

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

- | | |
|-----------------------|----------------------|
| 1- Shinichi IMAMURA | 2- Shohei HASHIGUCHI |
| 3- Taeko HATTORI | 4- Osamu NISHIMURA |
| 5- Naoyuki KANZAKI | 6- Masanori BABA |
| 7- Yoshihiro SUGIHARA | |

Identificación

- | | |
|----|---|
| 1- | 3-29-302, Nagarahigashi 2-chome, kita-ku, Osaka-shi, Osaka 531-0063, Japón. |
| 2- | 1017, Nakasakurazuka 1-chome, Toyonaka, Osaka 561-0881, Japón. |
| 3- | 28-701, Jonanjicho 3-chome, Tennouji-ku, Osaka-shi, Osaka 543-0017, Japón. |
| 4- | 586-2, Ooaza-Higashihiratsuka, Tsukuba, Ibaraki 305-0812, Japón. |
| 5- | 2-15-203, Taishomachi, Ibaraki, Osaka 567-0867, Japón. |
| 6- | 54-19, Kotokujidai 3-chome, Kagoshima-shi, Kagoshima 891-0103, Japón. |
| 7- | 1-11, Shikanodaihigashi 3-chome, Ikoma, Nara 630-0112, Japón. |

Dirección

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **COMPUESTOS DE AMINA CÍCLICA, SU PRODUCCIÓN Y SU USO**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

JP.

JP.

Fecha

01 de Octubre de 1999

18 de febrero de 2000

No. Solicitud

282088/1999

046749/2000

Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 1763-801-008-6

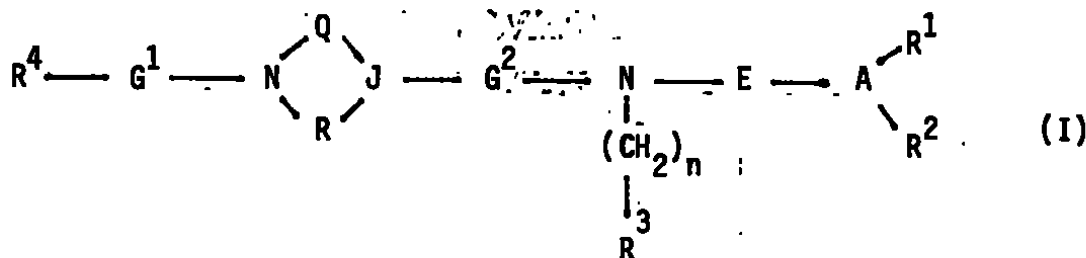
JJC/Mrm-34

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 087/040 A 61K9 36/13 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención suministra un compuesto de la fórmula (I):



(donde R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, R2 es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, o R1 y R2 pueden combinarse entre sí con A para formar un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; A es N o N⁺R⁵. Y⁻(R⁵ es un grupo de hidrocarburos; Y⁻ es un contraanión); R³ es un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; n es 0 ó 1; R⁴ 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 distintos(s) de oxo; G¹ es un enlace, CO o SO₂; G² es CO, SO₂, NCO, CONH u OCO; J es metina o un átomo de nitrógeno; y cada uno de Q y R es un enlace o un

Continúa...

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva <i>por v/r de \$608.000.-</i>	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

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

FIRMA *Emilio Ferrero*

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

Continuación resumen:

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 óxo cuando G^1 es un enlace) o una sal del mismo, tiene una potente actividad antagónica al CCR5 y puede utilizarse ventajosamente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa de varios VIH en los humanos (por ejemplo, el SIDA).

10656

DESCRIPCIÓN

5 **COMPUESTOS DE AMINA CÍCLICA, SU PRODUCCIÓN Y SU USO**

CAMPO TÉCNICO

10 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.

ARTE PREVIO

15

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
20 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.

25 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
5 nueva droga anti-VIH.

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
10 examinada, No. 9-249570), los derivados de ciclam (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
15 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,
20 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.

REVELACIÓN DE LA INVENCION

25

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

5

10

Más específicamente, la presente invención se refiere a:

20



25

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(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 de acuerdo con el punto 1) anterior, donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos seleccionados del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1; R^2 es un grupo de hidrocarburos seleccionados del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, o un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, o R^1 y R^2 pueden combinarse entre sí con A para formar un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 4

que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 3; A es N o $N^+ -R^5$. Y^- (Y^- es Cl^- ; Br^- , I^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} o $CH_3SO_3^-$; R^5 es un grupo de hidrocarburos seleccionados del Grupo 2); R^3 es un grupo de hidrocarburos cíclicos seleccionados del Grupo 5 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1 o un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1; R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos seleccionado del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo heterocíclico, seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 7, un grupo ariloxi C_{6-14} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 8, un grupo amino que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 9, o un grupo amino cíclico seleccionado del Grupo 10; E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes seleccionado del Grupo 12 que puede ser sustituido por miembro(s) distintos de oxo y seleccionado del Grupo 11; cada uno de Q y R es un enlace o un grupo de hidrocarburos alifáticos C_{1-3} divalentes seleccionado del Grupo 13 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 11.

20

Grupo 1

(1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (2) un grupo alquenilo C_{2-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (3) un grupo alquinilo C_{2-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (4) un grupo arilo C_{6-14} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (5) un grupo cicloalquilo C_{3-7} que puede ser

- sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (6) un grupo cicloalquenilo C_{3-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (7) un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 16 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 15, (8) un
- 5 grupo amino que puede ser sustituido por alquil C_{1-6} -imidoilo(s), formil-imidoilo(s), amidino(s) o miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 17, (9) un grupo amino cíclico que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 10, (10) un grupo imidoilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 17, (11) un grupo amidino que puede ser sustituido
- 10 por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 17, (12) un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 17, (13) un grupo tiol que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 17, (14) un grupo carboxilo, (15) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, (16) un grupo ariloxi
- 15 C_{7-12} -carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, (17) un grupo aralquil C_{7-10} -oxi-carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, (18) un grupo carbamoilo, (19) un grupo carbamoilo monosustituido que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19, (20) un grupo carbamoilo disustituido,
- 20 sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19 y un miembro seleccionado del Grupo 20, (21) un grupo aminocarbamoilo cíclico seleccionado del Grupo 21, (22) un grupo tiocarbamoilo, (23) un grupo tiocarbamoilo monosustituido que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19, (24) un grupo tiocarbamoilo disustituido,
- 25 sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19 y un miembro seleccionado del Grupo 20, (25) un grupo aminotiocarbamoilo cíclico que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 21, (26) un grupo sulfamoilo, (27) un grupo sulfamoilo N-monosustituido, sustituido por

un miembro seleccionado del Grupo 19, (28) un grupo sulfamoilo N,N-disustituido, sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19 y un miembro seleccionado del Grupo 20, (29) un grupo amino-sulfonilo cíclico seleccionado del Grupo 22, (30) un átomo de halógeno, (31) un grupo ciano, (32) un grupo nitro, (33) un grupo acilo derivado de un ácido sulfónico seleccionado del Grupo 22, (34) un grupo formilo, (35) un grupo alcanilo C_{2-6} , (36) un grupo aril C_{7-12} -carbonilo, (37) un grupo alquil C_{1-6} -sulfinilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 23 y (38) un grupo aril C_{6-14} -sulfinilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 23

Grupo 2

(1) un grupo alquilo C_{1-10} , (2) un grupo alquenilo C_{2-6} , (3) un grupo alquinilo C_{2-6} , (4) un grupo cicloalquilo C_{3-9} que puede ser condensado con benceno, (5) un grupo cicloalquenilo C_{3-6} , (6) un grupo cicloalcadienilo C_{4-6} y (7) un grupo arilo C_{6-14}

Grupo 3

20

(1) un grupo hidroxilo, (2) un grupo ciano, (3) un grupo nitro, (4) un grupo amino, (5) un grupo oxo, (6) un átomo de halógeno y (7) un grupo representado por la fórmula: $-B^1 R^a$ [donde R^a es un grupo de hidrocarburos seleccionado del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, o un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, B^1 es un enlace, $-CR^bR^c-$, $-COO-$, $-CO-$, $-CR^b(OH)-$, $-CR^bR^c-S-$, $-CR^bR^c-SO_2-$, $-CO-NR^b-$, $-CS-NR^b-$, $-CO-S-$, $-CS-S-$, $-CO-NR^b-CO-NR^c-$, $-C(=NH)-NR^b-$, -

- 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-SO₂-, -NR^b-NR^c-, -O-, -O-CO-, -O-CS-, -O-CO-O-, -O-CO-NR^b-, -O-C(=NH)-NR^b-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂-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 C₁₋₆ que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo alquenilo C₂₋₆ que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo alquinilo C₂₋₆ que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo arilo C₆₋₁₄ que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo cicloalquenilo C₃₋₆ que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo acilo derivado de un ácido sulfónico seleccionado del Grupo 22, un alcanilo C₁₋₆, un grupo aril C₇₋₁₂-carbonilo)]

Grupo 4

20

- (1) un grupo heterocíclico monocíclico, (2) un grupo heterocíclico condensado con benceno y (3) un compuesto espiro heterocíclico, cada uno de los cuales contiene un átomo de nitrógeno y puede contener además uno o más átomos seleccionados del grupo compuesto de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre

Grupo 5

(1) un cicloalquilo C_{3-9} que puede ser condensado con benceno, (2) un grupo cicloalquenilo C_{3-6} , (3) un grupo cicloalcadienilo C_{4-6} y (4) un grupo arilo C_{6-14}

5 Grupo 6

(1) un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 a 6 miembros seleccionado del Grupo 24, (2) un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros seleccionado del Grupo 26 y (3) un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros (grupo heterocíclico alifático) seleccionado del Grupo 25, cada uno de los cuales contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno

15 Grupo 7

un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo arilo C_{6-10} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo aralquilo C_{7-10} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18 y un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 16 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18

Grupo 8

25

un grupo alcoxi C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano y un grupo amidino

Grupo 9

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} , (2) un grupo alcanilo C_{1-6} , (3) benzoilo, (4) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede ser sustituido por halógeno(s), (5) un alquil C_{1-6} -imidoilo, (6) formil-imidoilo y (7) amidino

Grupo 10

- (1) 1-azetidino, (2) 1-pirrolidino, (3) 1-piperidino, (4) 4-morfolino y (5) un 1-piperazino que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 27

Grupo 11

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (2) un grupo arilo C_{6-14} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (3) un grupo cicloalquilo C_{3-7} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (4) un grupo cicloalqueno C_{3-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (5) un grupo carboxilo, (6) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, (7) un grupo arilo C_{7-12} -carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, (8) un grupo arilo C_{7-10} -oxi-carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionados del 18, (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo carbamoilo monosustituido que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19, (11) un grupo carbamoilo disustituido, sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19 y un miembro seleccionado del Grupo 20, (12) un grupo aminocarbamoilo

cíclico seleccionado del Grupo 21, (13) un grupo tiocarbamoilo, (14) un grupo tiocarbamoilo monosustituido que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19, (15) un grupo tiocarbamoilo disustituido, sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19 y un miembro
 5 seleccionado del Grupo 20, (16) un grupo aminotiocarbamoilo cíclico seleccionado del Grupo 21, (17) un grupo amino que puede ser sustituido por alquil C_{1-6} -imidoilo(s), formil-imidoilo(s), amidino(s) o miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 17, (18) un grupo amino cíclico seleccionado del Grupo 10, (19) un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por un miembro
 10 seleccionado del Grupo 17, (20) un grupo tiol que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 17, (21) un grupo alcanoilo C_{1-6} , (22) un grupo arilo C_{7-12} -carbonilo, (23) un grupo acilo derivado de un ácido sulfónico seleccionado del Grupo 22, (24) un átomo de halógeno, (25) nitro y (26) ciano

15

Grupo 12

un alquilenos C_{1-6} , un alquenileno C_{2-6} y un alquinileno C_{2-6}

20 Grupo 13

un alquilenos C_{1-3} , un alquenileno C_{2-3} y un alquinileno C_{2-3}

Grupo 14

25

(1) un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s), (2) un grupo fenoxi que puede ser sustituido por halógeno(s) o carbamoilo(s), (3) un átomo de halógeno, (4) un grupo alquilo C_{1-6} , (5) un grupo alquilo C_{1-4}

sustituido con halógeno(s), (6) cicloalquilo C_{3-8} , (7) un grupo amino, (8) un grupo amino sustituido por uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en carbamoilo, alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -sulfonilo, (9) un grupo carbamoilo que puede ser sustituido por alquilo(s) C_{1-6} , (10) formilo, (11) un grupo alcanoilo C_{2-6} , (12) un grupo arilo C_{6-14} , (13) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, (14) un grupo aralquil C_{7-13} -carbonilo, (15) un grupo hidroxilo, (16) un grupo alcanoil C_{2-5} -oxi, (17) un grupo aralquil C_{7-13} -carboniloxi, (18) un grupo nitro, (19) un grupo sulfamoilo, (20) un grupo N-alquil C_{1-4} -sulfamoilo, (21) un grupo fenil-tio, (22) un grupo alquil C_{1-4} -feniltio, (23) un grupo-N=N-fenilo, (24) un grupo ciano, (25) un grupo oxo, (26) un grupo amidino, (27) un grupo carboxilo, (28) un grupo alcoxi C_{1-4} -carbonilo, (29) un grupo alquil C_{1-6} -tio, (30) un grupo alquil C_{1-6} -sulfinilo, (31) un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo, (32) un grupo aril C_{6-14} -tio, (33) un grupo aril C_{6-14} -sulfinilo, (34) un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo y (35) un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6

15

Grupo 15

un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcanoilo C_{1-6} , un grupo aril C_{7-13} -carbonilo, un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo mono-alquil C_{1-6} -aminosulfonilo, un grupo dialquil C_{1-6} -aminosulfonilo y un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno

20

Grupo 16

(1) un grupo heterocíclico aromático seleccionado de los Grupos 24 y 26 y (2) un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado seleccionado del Grupo 25, cada uno de los cuales contiene por lo menos un

25

heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno

Grupo 17

5

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno o un alcoxi C_{1-6} , (2) un grupo arilo C_{6-12} , (3) un grupo arilo C_{6-12} sustituido con alquilo(s) C_{1-4} , (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (5) un grupo alcoxi C_{1-6} , (6) un grupo alcanilo C_{1-6} , (7) un grupo aril C_{7-13} -carbonilo, (8) un grupo aril C_{7-13} -carbonilo sustituido por alquilo(s) C_{1-4} (s), (9) un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo, (10) un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo, (11) un grupo aminosulfonilo, (12) un grupo aminosulfonilo mono o disustituido, sustituido por alquilo(s) C_{1-4} y (13) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede ser sustituido por halógeno(s)

15

Grupo 18

- (1) un grupo hidroxilo, (2) un grupo amino, (3) un grupo amino mono o disustituido que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 28, (4) un átomo de halógeno, (5) un grupo nitro, (6) un grupo ciano, (7) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s) y (8) un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s)

20

Grupo 19

25

un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo arilo C_{6-10}

que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo aralquilo C_{7-10} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18 y un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 16 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18

Grupo 20

un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo aralquilo C_{7-10}

Grupo 21

un grupo 1-azetidínil-carbonilo, un grupo 1-pirrolidínil-carbonilo, un grupo 1-piperidínil-carbonilo, un grupo 4-morfolínil-carbonilo y un grupo 1-piperazínil-carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 27

Grupo 22

un grupo alquil C_{1-10} -sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo alquenil C_{2-6} -sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo alquinil C_{2-6} -sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo cicloalquil C_{3-9} -sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo cicloalquenil C_{3-9} -sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo

18, un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo y un grupo aralquil C₇₋₁₀-sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18

Grupo 23

5

un grupo alcoxi C₁₋₆, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano y un grupo amidino

Grupo 24

10

furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 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, 15 pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo

Grupo 25

oxilano, azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, tetrahidrofurilo, 20 tiolano, piperidino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino y piperazino

Grupo 26

25 benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzindazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzopirano, 1,2-benzisotiazolilo, benzodioxolilo, benzimidazolilo, 2,1,1--benzoxadiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo,

quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, indolizinilo, pirrolo(1,2-b)piridazinilo, pirazolo
 5 (1,5-a)piridilo, pirazolo[3,4-b]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 y 1,2,4-triazolo (4,3-b)piridazinilo

Grupo 27

10

un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} y un grupo arilo C_{6-10}

Grupo 28

15

un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcanilo C_{1-6} , un grupo aril C_{7-13} -carbonilo y un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo

3) Un compuesto de acuerdo con el punto 2) anterior, donde el grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que
 20 puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, representado por R^1 y R^2 , es un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros seleccionado del Grupo 25 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, y el grupo heterocíclico formado por combinación de R^1 y R^2 junto con A, seleccionado
 25 del Grupo 4 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 3 es un grupo amino cíclico seleccionado del Grupo 29.

Grupo 29

1-azetidinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-homopiperidinilo, heptametenilimino, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 2-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolilo, 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-ilo e inden-1-espiro-4'-piperidin-1'-ilo.

4) Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 2, donde R^1 y R^2 se combinan entre sí con A para formar un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros seleccionado del Grupo 4 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 3.

5) Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 2, donde R^1 y R^2 se combinan entre sí con A para formar un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que son nitrógeno, cuyo anillo puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 3.

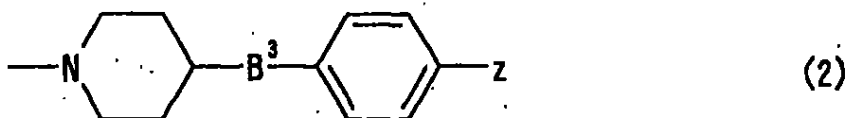
6) Un compuesto de acuerdo con el punto 4) anterior, donde el grupo representado por $-AR^1R^2$ es (1) un piperidinilo o (2) un grupo piperazinilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 3.

7) Un compuesto de acuerdo con el punto 4) anterior, donde el grupo representado por $-AR^1R^2$ es un grupo representado por la fórmula:



[donde L es metina o un átomo de nitrógeno, B^2 es un enlace, $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-SO-$, $-S-$, $-O-$, $-CO-$, $-NR^{b1}-SO_2-$ (donde R^{b1} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6}), $-CH(OH)-$, $-NR^{b2}-$ (donde R^{b2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alcanoilo C_{2-4}), $-NR^{b1}-CO-$ (donde R^{b1} tiene el significado indicado anteriormente), $-NR^{b1}-CO-O-$ (donde R^{b1} tiene el significado indicado anteriormente), $-CH_2SO_2-$ o $-CH_2S-$, R^a es un grupo de hidrocarburos seleccionado del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1 o un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1].

8) Un compuesto de acuerdo con el punto 4) anterior, donde el grupo representado por la fórmula $-AR^1R^2$ es un grupo representado por la fórmula:



(donde B^3 es $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-SO-$, $-S-$, $-O-$, $-CO-$, $-NR^{b1}-SO_2-$ (donde R^{b1} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6}), $NR^{b1}-CO-$, $-NR^{b1}-CO-O-$ (donde NR^{b1} tiene el significado indicado anteriormente), Z es un halógeno, $SO_2NR^{b3}R^{b4}$ (donde cada uno de R^{b3} y R^{b4} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s), hidroxilo(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (3) un grupo alcoxi C_{1-6} , (4) un átomo de hidrógeno, o R^{b3} y R^{b4} se

combina entre sí con A para formar un grupo amino cíclico), $\text{SO}_2\text{R}^{\text{b5}}$ (donde R^{b5} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s), hidroxilo(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6}), un $\text{CONR}^{\text{b3}}\text{R}^{\text{b4}}$ (donde cada uno de R^{b3} y R^{b4} tiene el significado indicado anteriormente) o $-\text{NR}^{\text{b7}}-\text{SO}_2\text{R}^{\text{b6}}$ (donde R^{b6} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , R^{b7} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} o (3) un átomo de hidrógeno), un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo amino que puede ser sustituido por alcanoilo(s) C_{2-4} , nitro(s), ciano(s), tetrazolilo(s) o morfolinilo(s)).

9) Un compuesto de acuerdo con el punto 2) anterior, donde R^3 es un grupo arilo C_{6-14} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1.

10) Un compuesto de acuerdo con el punto 2) anterior, donde R^3 es un grupo fenilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1.

11) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde E es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

12) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde E es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

13) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde G^2 es CO , SO_2 , $CONH$ u OCO .

5 14) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde G^2 es CO o $NHCO$.

15) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde G^2 es CO .

10 16) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde J es metina.

15 17) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde G^1 es CO o SO_2 .

18) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde R^4 es un grupo de hidrocarburos seleccionado del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 7, o un grupo amino que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 9.

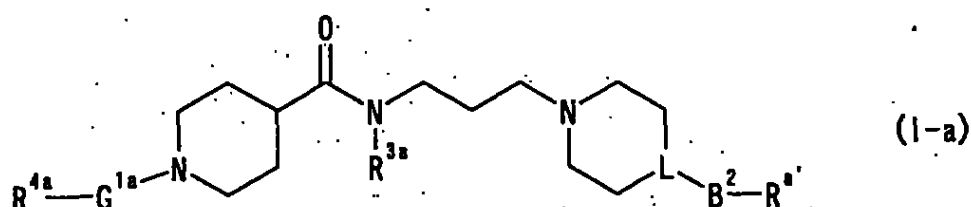
25 19) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde R^4 es un alquilo C_{1-3} .

20) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde R^4 es metilo.

21) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde cada uno de Q y R es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

5 22) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, donde n es cero.

23) Un compuesto representado por la fórmula:



10

[donde R^{4a} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s), alcoxi(s) C_{1-6} , oxo(s), amino(s), fenilo(s), piridilo(s) o tetrazolilo(s), (2) un grupo alquenilo C_{1-6} , (3) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s), alquilo(s) C_{1-6} o alcoxi(s) C_{1-6} , (4) un grupo fenilo que puede ser sustituido por halógeno(s), alquilo(s) C_{1-6} , alcoxi(s) C_{1-6} , nitro(s), ciano(s), hidroxilo(s), alcanoil C_{1-4} -amino(s), carbamoilo(s) o sulfamoilo(s), (5) un grupo amino que puede ser sustituido por alquilo(s) C_{1-6} , (6) un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por fenilo(s), (7) un grupo cicloalquil C_{3-8} -oxi, (8) un grupo heterocíclico que puede ser sustituido por halógeno(s), alquilo(s) C_{1-6} o hidroxilo(s), G^{1a} es CO o SO_2 , R^{3a} es un grupo arilo C_{6-10} que puede ser sustituido por (1) halógeno(s), (2) alquilo(s) C_{1-6} que puede(n) ser sustituido(s) por halógeno(s), (3) alcoxi(s) C_{1-6} que puede(n) ser sustituido(s) por halógeno(s), (4) alquil C_{1-6} -tio(s), o (5) alquil C_{1-6} -sulfonilo(s), L es metina o un átomo de nitrógeno, B^2 es un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^{b1}-\text{SO}_2-$ (donde R^{b1} es un átomo de

15

20

25

hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{NR}^{b2}-$ (donde R^{b2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alcanoilo C_{2-4}), $-\text{NR}^{b1}-\text{CO}-$ (donde R^{b1} tiene el significado indicado anteriormente), $-\text{NR}^{b1}-\text{CO}-\text{O}-$ (donde R^{b1} tiene el significado indicado anteriormente), $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{S}-$, R^a es ① un grupo de hidrocarburos aromáticos que puede ser sustituido por halógeno(s), $\text{SO}_2\text{NR}^{b3}\text{R}^{b4}$ (donde cada uno de R^{b3} y R^{b4} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1) halógeno(s), 2) hidroxilo(s) o 3) alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por 1) halógeno(s) o 2) alcoxi(s) C_{1-6} , (3) un grupo alcoxi C_{1-6} o (4) un átomo de hidrógeno, o R^{b3} y R^{b4} pueden combinarse entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico), SO_2R^{b5} (donde R^{b5} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s), hidroxilo(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6}), $\text{CONR}^{b3}\text{R}^{b4}$ (donde R^{b3} y R^{b4} tienen los significados indicados anteriormente) o $-\text{NR}^{b7}-\text{SO}_2\text{R}^{b6}$ (donde R^{b6} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , R^{b7} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} o (3) un átomo de hidrógeno), un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo amino que puede ser sustituido por alcanoilo(s) C_{2-4} , un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo tetrazolilo o un grupo morfolinilo, o ② un grupo heterocíclico aromático que puede ser sustituido por sustituyente(s) seleccionado(s) de los sustituyentes del grupo de hidrocarburos aromáticos antes mencionados] o una sal del mismo.

24) Un compuesto de acuerdo con el punto 23) anterior, donde R^{3a} es un grupo fenilo que puede ser sustituido por halógeno(s), trifluorometilo(s) o alquilo(s) C_{1-6} .

5 25) Un compuesto de acuerdo con el punto 23) anterior, donde L es metina.

26) Un compuesto de acuerdo con el punto 23) anterior, donde B^2 es -
 CH_2- , $-SO_2-$, $-SO-$, $-S-$, $-O-$, $-CO-$, $-NR^{b1}-SO_2-$, $-NR^{b1}-CO-$ o $NR^{b1}-CO-O-$
 10 (donde R^{b1} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}).

27) Un compuesto de acuerdo con el punto 23) anterior, donde R^a es un grupo fenilo que puede ser sustituido por (1) halógeno(s), (2) SO_2R^e
 15 (donde R^e es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8}), (3) N (R^d) SO_2R^e (donde R^d es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , R^e tiene el significado indicado anteriormente), (4) $SO_2NR^fR^g$ (donde cada uno de R^f y R^g es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o R^f y R^g pueden combinarse entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo amino
 20 cíclico) o (5) $CONR^fR^g$ (donde cada uno de R^f y R^g es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o R^f y R^g se combinan entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico).

28) Un compuesto de acuerdo con el punto 23) anterior, donde B^2 es
 25 SO_2CH_2 o $N(R^d)-SO_2$ (donde R^d es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}); R^a es un grupo fenilo que puede ser sustituido por (1) halógeno(s), (2) SO_2R^e (donde R^e es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8}), (3) N (R^d) SO_2R^e (donde R^d es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , y R^e

tiene el significado indicado anteriormente), (4) $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ (donde cada uno de R^f y R^g es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o R^f y R^g pueden combinarse entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico) o (5) CONR^fR^g (donde cada uno de R^f y R^g es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o R^f y R^g pueden combinarse entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico); R^{3a} es un grupo fenilo sustituido por uno o dos miembros seleccionados del grupo del átomo de halógeno y un alquilo C_{1-4} .

10 29) Un compuesto de acuerdo con el punto 23) anterior, donde G^{1a} es SO_2 o CO , L es metina, B^2 es SO_2 o CH_2 , $\text{R}^{a'}$ es un grupo representado por la fórmula:



(3)

15

(donde Z es un grupo alquil C_{1-4} -sulfonilo, un grupo sulfamoilo que puede ser sustituido por un grupo alquilo(s) C_{1-4} o un grupo carbamoilo); R^{3a} es un grupo fenilo que puede ser sustituido por uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno(s) y alquilo(s) C_{1-4} ; R^{4a} es metilo.

20

30) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, el cual es N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-({4-[(metilsulfonil)amino]fenil}sulfonil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

25

31) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, el cual es N-(3-clorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

5 32) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, el cual es N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

10 33) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, el cual es 1-acetil-N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

15 34) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, el cual es N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

20 35) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, el cual es N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(isopropilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

25 36) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, el cual es clorhidrato de N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[4-(isopropilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

37) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, el cual es clorhidrato de N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-

piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

38) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, el cual es
5 clorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

39) Un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior, el cual es N-(3-
10 {4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

40) Un profármaco de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.
15

41) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un profármaco del mismo.

20 42) Una composición farmacéutica de acuerdo con el punto 41) anterior, la cual es un antagonista del receptor de la quimiocina.

43) Una composición farmacéutica de acuerdo con el punto 41) anterior, la cual es un antagonista del CCR5.

25

44) Una composición de acuerdo con el punto 41) anterior, la cual está destinada para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por VIH.

45) Una composición de acuerdo con el punto 41) anterior, la cual está /
destinada para el tratamiento o la prevención del SIDA.

5 46) Una composición de acuerdo con el punto 41) anterior, la cual está
destinada para la prevención de la progresión del SIDA.

47) Una composición de acuerdo con el punto 44) anterior, la cual se
usa en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de la
10 transcriptasa inversa.

48) Una composición de acuerdo con el punto 47) anterior, donde el
inhibidor de la transcriptasa inversa es zidovudina, didanosina, zalcitabina,
lamivudina, stavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina o efavirenz.
15

49) Una composición de acuerdo con el punto 47) anterior, donde el
inhibidor de la proteasa es saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir o
nelfinavir.

20 50) Uso de un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior o un
profármaco del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una
enfermedad que puede ser prevenida o tratada por antagonismo de un receptor
de quimiocina.

25 51) Uso de un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior o
profármaco del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una
enfermedad que puede ser prevenida o tratada por antagonismo del CCR5.

52) Uso de un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior o profármaco del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por VIH.

5 53) Uso de un compuesto de acuerdo con el punto 1) anterior o un profármaco del mismo en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por VIH.

10 54) Un método para antagonizar el CCR5 que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto en un mamífero que lo necesita, como se reivindica en la Reivindicación 1, o un profármaco del mismo.

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

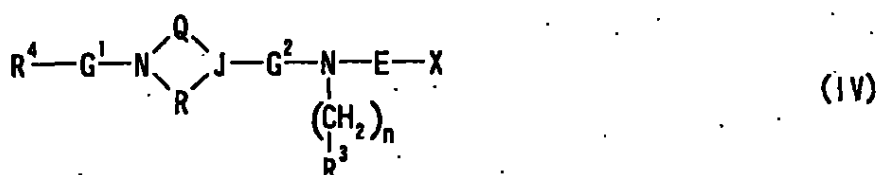


(donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente) o una sal del mismo con un compuesto de la fórmula:



(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.

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



- 10 (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:



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



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

57) N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-halogeno-propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal de la misma.

58) N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-(3-halogeno-propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal de la misma.

10 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.

15

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.

20 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.

25

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.

5

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.

10

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.

15

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, ciclónonilo, etc., y un anillo fusionado como 1-indanilo, 2-indanilo, etc.

20

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.

25

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 C₆₋₁₄ como fenilo, naftilo, antrilo, fenatrilo, acenaftilenilo, 4-indanilo, 5-indanilo, etc. En particular, se prefieren fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" en el "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" representado por R¹ 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, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, etc.

15

Los ejemplos del sustituyente del "grupo de hidrocarburos opcionalmente sustituido" y del "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" representado por R¹ 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 grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro,

20

25

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, un grupo alquil-sulfinilo opcionalmente sustituido, un grupo aril-sulfinilo opcionalmente sustituido, etc.

5

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.

10

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.

15

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.), un cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), un grupo amino, un amino monosustituido

20

25

(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, 5 butilcarbamoilo, etc.), formilo, un grupo alcanoilo C_{2-6} (por ejemplo, un alcanoilo 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 alcanoiloxi (un alcanoiloxi 10 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, N-metilsulfamoilo, etc.), un grupo ariltio que puede ser sustituido (por ejemplo, feniltio, 4-metilfeniltio, etc.), -N=N-fenilo, un grupo ciano, un grupo amidino, 15 un grupo carboxilo que puede ser esterificado (grupo carboxilo libre, y un alcoxi C_{1-4} -carbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc.), un alquil C_{1-6} -tio, un alquil C_{1-6} -sulfinilo, un alquil C_{1-6} -sulfonilo, un aril C_{6-14} -tio, un aril C_{6-14} -sulfinilo, un aril C_{6-14} -sulfonilo, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido (por ejemplo, piridilo, tienilo, 20 tetrazolilo, morfolinilo, oxazolilo, etc. y aquéllos tal como se mencionan más abajo para la definición del grupo heterocíclico que puede ser sustituido, indicado como R^3), etc.

Los ejemplos del grupo cicloalquilo en el "grupo cicloalquilo 25 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" descripto anteriormente.

Los ejemplos del grupo cicloalquenilo en el "grupo cicloalquenilo
5 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" descripto anteriormente.

10

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,
15 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
20 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-
25 hexenilo, 5-hexenilo, etc. Dichos grupos alquenilo pueden tener el mismo tipo y número de sustituyentes que el "grupo arilo opcionalmente sustituido" descripto anteriormente.

Los ejemplos del grupo alquinilo en el "grupo alquinilo opcionalmente sustituido" como el sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquinilo C_2 , 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" descripto 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.,
 5
 10 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
 15 de 5 ó 6 miembros descrito anteriormente igual o diferente, etc.

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
 20 saturado) como oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, etc.

Los ejemplos del sustituyente del "grupo heterocíclico opcionalmente
 25 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 aril C_{6-14} -carbonilo como benzoilo, etc., un alquil C_{1-6} -

sulfonilo como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc., un sulfonilo sustituido como aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, etc.), un alquilo inferior sustituido por un halógeno (por ejemplo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, etc.), etc.

5

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 (alcanoilo C_{1-6}) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc.), aril-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, etc.), alquil C_{1-6} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), aril C_{6-14} -sulfonilo (por ejemplo, para-toluensulfonilo, etc.), etc., sulfonilo sustituido (por ejemplo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, etc.), un alcoxi C_{1-6} -carbonilo opcionalmente halogenado (por ejemplo, trifluorometoxycarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxycarbonilo, triclorometoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 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.

25

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, 1-piperidino, 4-morfolino,

1-piperazinilo y 1-piperazinilo 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 "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., un aril C_{6-14} -carbonilo como benzoilo, etc., un alquil C_{1-6} -sulfonilo como metilsulfonilo, etilsulfonilo, 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.

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, 1-piperidinilcarbonilo, 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" descrito anteriormente.

Los ejemplos del grupo sulfamoilo que puede ser sustituido incluyen un grupo sulfamoilo insustituido, un grupo sulfamoilo N-monosustituido y un grupo sulfamoilo N,N-disustituido. El grupo sulfamoilo monosustituido es un grupo sulfamoilo que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno, y los ejemplos del sustituyente incluyen aquéllos mencionados como el sustituyente del grupo carbamoilo N-monosustituido.

25

El grupo sulfamoilo N,N-disustituido es un grupo sulfamoilo que tiene dos sustituyentes en el átomo de nitrógeno, y los ejemplos del sustituyente

incluyen aquéllos mencionados como el sustituyente del grupo carbamoilo N,N-disustituido.

5 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 aralquiloxyarbonilo, etc.

10 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, 15 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.

20

Los ejemplos del "grupo aralquiloxyarbonilo" 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.

25

El "grupo ariloxycarbonilo" y el "grupo aralquiloxyarbonilo" 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 sustituido por un grupo de hidrocarburos, y preferentemente incluyen un grupo acilo como alquil C₁₋₁₀-sulfonilo, alquenil C₂₋₆-sulfonilo, alquinil C₂₋₆-sulfonilo, cicloalquil C₃₋₉-sulfonilo, cicloalquenil C₃₋₉-sulfonilo, aril C₆₋₁₄-sulfonilo, aralquil C₇₋₁₀-sulfonilo.

10

Los ejemplos del alquilo C₁₋₁₀ incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc. Los ejemplos del alquenilo C₂₋₆ incluyen, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-hexenilo, etc. Los ejemplos del alquinilo C₂₋₆ incluyen, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 5-hexinilo, etc.

Los ejemplos del cicloalquilo C₃₋₉ incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, etc. Los ejemplos del cicloalquenilo C₃₋₉ incluyen, por ejemplo, 1-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 3-cicloocten-1-ilo, etc.

Los ejemplos del arilo C₆₋₁₄ incluyen, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc. Los ejemplos del aralquil C₇₋₁₀-sulfonilo incluyen, por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.

25

El grupo de hidrocarburos que es el sustituyente del sulfonilo puede ser sustituido. Los ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo, hidroxilo,

amino insustituido, amino mono o disustituido [(los ejemplos del sustituyente incluyen alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo acilo (por ejemplo, alcanilo C_{1-6} como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, etc., aril-carbonilo como benzoilo, etc., alquil C_{1-6} -sulfonilo como metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.)],
5 un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.).

10

Los ejemplos del grupo alquilo C_{1-6} incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc., y preferentemente incluyen metilo, etilo, etc.

15 Los ejemplos del grupo alcoxi C_{1-6} incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, etc, y preferentemente incluyen metoxi, etoxi, etc. Estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes de los otros, y pueden sustituir uno, dos o tres sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes.

20

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 descripto tiene en el átomo de nitrógeno, etc., preferentemente, un grupo alcanilo C_{1-6}
25 como formilo, acetilo, trifluoroacetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo, etc., un aril C_{1-6} -carbonilo como benzoilo.

Los ejemplos del grupo alquilo en el "alquil-sulfinilo que puede ser sustituido" incluyen, por ejemplo, alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.

- 5 Los ejemplos del grupo arilo en el "aril-sulfinilo que puede ser sustituido" incluyen, por ejemplo, arilo C_{6-14} como fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo, etc.

- 10 Los ejemplos del sustituyente del grupo alquilo o el grupo arilo incluyen alcoxi inferior (alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi, propoxi, etc.), halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquilo inferior (alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, etc.), amino, hidroxilo, ciano, amidino, etc. Uno o dos de estos sustituyentes pueden sustituir en cualquier posición conveniente.

15

- 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
- 20 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 heterocíclico que puede ser sustituido, el anillo heterocíclico contiene un átomo de nitrógeno, y además puede contener un átomo de
- 25 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-azetidino, 1-pirrolidino, 1-

piperidinilo, 1-homopiperidinilo, heptametileneimino, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 4-morfolinilo, 4-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 amino, 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.

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 descriptos para R^1 .

5

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

10

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" en el "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" representado por R^2 incluyen el mismo grupo heterocíclico que aquéllos del "grupo heterocíclico que puede ser sustituido" mencionado más abajo representado por R^3 .

15

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 .

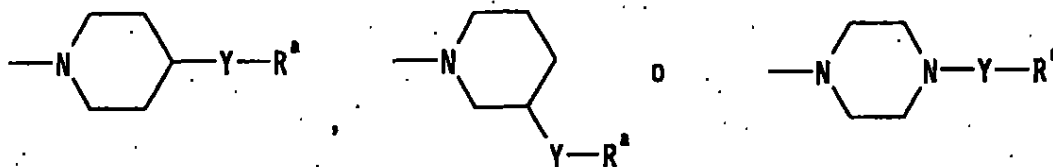
20

Los ejemplos del "grupo alquilo que puede ser sustituido", el "grupo alquenilo que puede ser sustituido", el "grupo alquinilo que puede ser sustituido", el "grupo arilo que puede ser sustituido", el "grupo ciclo-alquilo que puede ser sustituido", el "grupo ciclo-alquenilo que puede ser sustituido", el "grupo heterocíclico que puede ser sustituido", el "grupo acilo derivado del ácido sulfónico", y el "grupo acilo derivado del ácido carboxílico", cada uno de los cuales está representado por R^b y R^c , incluyen a los mencionados como el sustituyente en el "hidrocarburo que puede ser sustituido" representado por R^1 .

25

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:

5



(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.

10

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.

15

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.

20

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, ciclónonilo, etc., y un anillo fusionado como 1-indanilo, 2-indanilo, etc.

25

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.

5

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.

10 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.

15

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 grupo alquilo C_{1-6} como un tolilo, etc., un grupo naftilo, etc., cuando el grupo de hidrocarburos cíclicos es un grupo de hidrocarburos alicíclicos, y es preferentemente, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, flúor, etc.), alquilo C_{1-6} (metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc.), alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, etc.), cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), alquilo C_{1-6} halogenado (trifluorometilo, etc.), alcoxi C_{1-6} halogenado (trifluorometiloxi,

20

25

etc.), alquil C₁₋₆-tio (metiltio, etiltio, etc.), alquil C₁₋₆-sulfonilo (metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.), ciano, nitro, cuando el grupo de hidrocarburos cíclicos es un grupo arilo.

5 Los ejemplos del grupo heterocíclico en el "grupo heterocíclico
opcionalmente sustituido" representado por R¹ 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
10 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.

15 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--
20 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-
25 indazolilo, benzindazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzoisooxazolilo,
benzotiazolilo, benzopiranilo, 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-
5 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
10 fusionado con un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros antes mencionado igual o diferente, etc.

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

20 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.

25

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
5 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
10 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
15 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.

20

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
25 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.

- 5 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.

- 10 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.

15

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.

- 20 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
25 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, 1-piperidino, 4-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} , un grupo fenilo que puede ser sustituido, 3-piridilo, 4-piridilo, etc.

25

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.

- 5 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.

- 10 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 alquileno C_{1-6} como metileno, etileno, etc., un alquinileno C_{2-6} como etenileno, etc., y entre ellos, es más preferible un alquileno C_{2-5} y el más preferible es trimetileno.

- 15 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
20 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
25 (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.

15

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.

20

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 .

25

G^2 es CO, SO_2 , 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 R^6 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.

5

Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico representado por R^6 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.

10

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 C_{1-6} -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 C_{1-6} (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

25

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.

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-2H-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.).

25

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.).

25

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, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, 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 etoxycarboniloxietílico, éster ftalidílico, éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, éster ciclohexiloxycarbonileílico, amida metílica, etc.); etc. Este profármaco se puede producir con un método conocido per se a partir del Compuesto (I).

25

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
5 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,
10 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
15 un grupo carboxilo, etc.

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
20 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
25 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.

- 5 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.

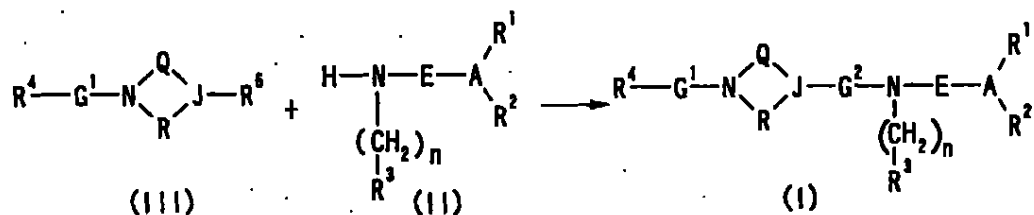
Entre los compuestos de las fórmulas (II) a (VI), el compuesto que
10 tiene un grupo básico o un grupo ácido puede formar una sal de adición ácida o una sal con una base, respectivamente. Los ejemplos de la sal incluyen aquéllas mencionadas como la sal del compuesto de la fórmula (I). A continuación,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

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

20

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).



25

65

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

- 5 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, 10 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 15 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 20 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. 25 Entre ellos; se prefieren carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de hidrógeno sódico, carbonato de hidrógeno potásico.

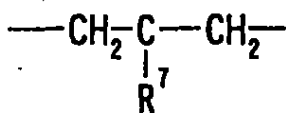
Los ejemplos de la base orgánica incluyen, preferentemente, una amina terciaria como la trietilamina.

Los ejemplos del derivado reactivo incluyen un anhídrido de ácido, u
5 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).

10

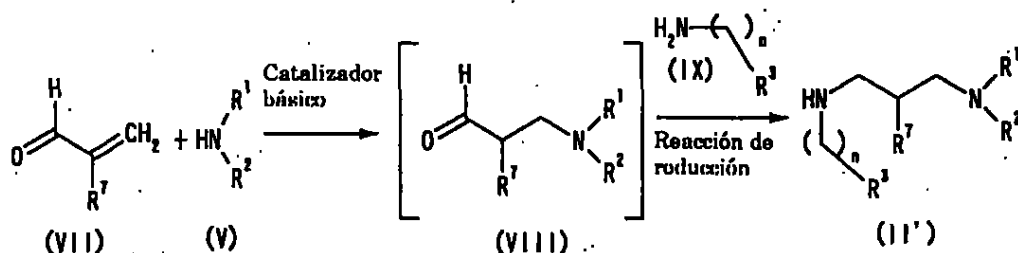
La reacción de acilación en la cual se usa un ácido carboxílico, se lleva a cabo en un solvente inerte (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, acetonitrilo) haciendo reaccionar un equivalente del Compuesto (II) con 1 a 1,5 equivalentes de ácido carboxílico en presencia de 1 a 1,5 equivalentes de
15 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
20 que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E es un grupo de la fórmula:



(donde R⁷ es un grupo distinto de un grupo oxo) se puede producir, por
25 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.



5

(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
10 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
15 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
20 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
5 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,
10 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.

15 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.

20 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
25 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.

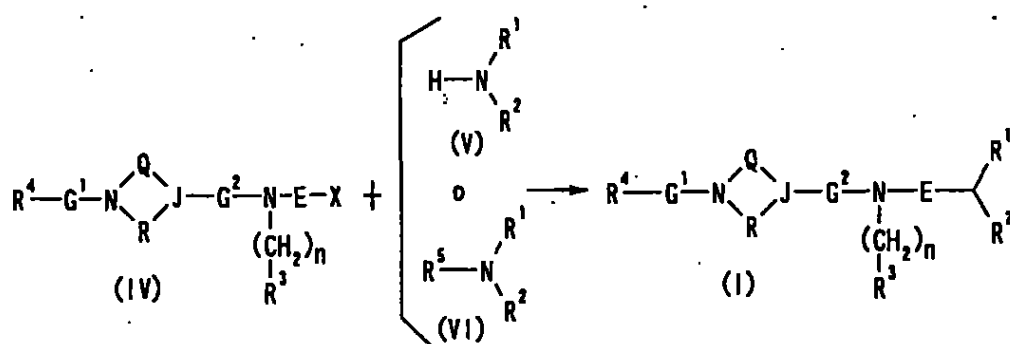
La reducción catalítica se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador metálico como níquel de Raney, óxido de platino, paladio metálico, paladio sobre carbono, etc. , en un solvente inerte (por ejemplo, un alcohol como metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, etc.), a temperatura 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.

15 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.

20



(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 2nd ed., (Academic Press, Inc.).

5 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
10 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 esta reacción se agrega usualmente una base
15 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).

20 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.

Producción 3

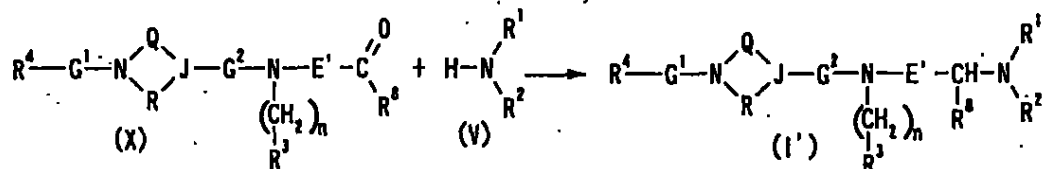
25

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

)



5 con un compuesto representado por la fórmula (V) bajo una condición de
reducción tal como se indica a continuación.



10 anteriormente)

15 puede obtener por reducción de un carbono de E. El grupo de hidrocarburos
representado por R^8 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
20 cicloalquenilo que puede ser sustituido, cada uno de los cuales se menciona
como el sustituyente del grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que

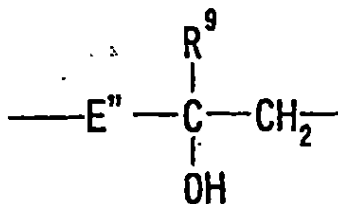
puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo representado por E.

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 1 a 5 equivalentes, preferentemente de 1 a 1,5 equivalentes de 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.

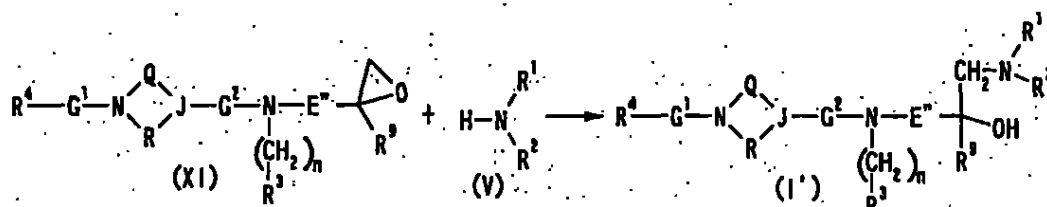
Producción 4

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



(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).



5

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

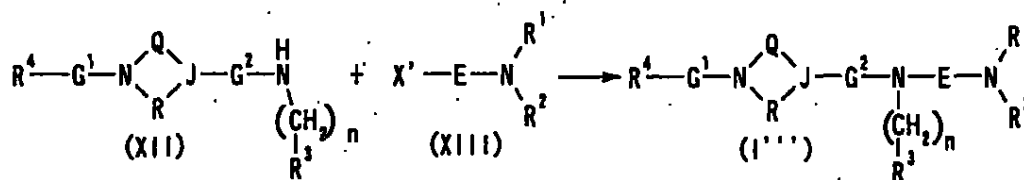
El grupo que se puede obtener por reducción de dos carbonos de E representado por E'' es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por un grupo distinto de un grupo oxo y un grupo que se puede obtener por reducción de dos carbonos de E. Los ejemplos del grupo de hidrocarburos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

5 Producción 5

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



10

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

15 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.

20

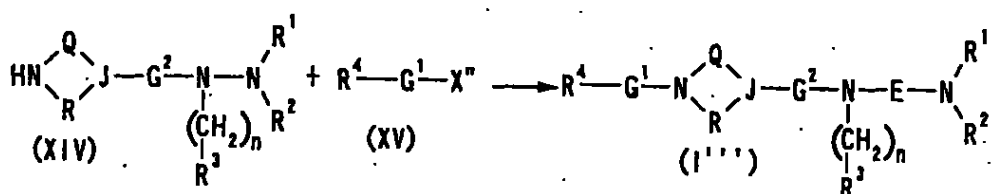
El Compuesto (XIII) usado como el compuesto de salida en la reacción se puede producir a partir del Compuesto (V) por un método convencional conocido.

El Compuesto (XII) usado como el compuesto de salida en la reacción se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (III) con el Compuesto representado por la fórmula: $H_2N (CH_2)_n-R^3$ (donde cada símbolo tiene el significado indicado anteriormente) de una manera similar a la de la

5 Producción 1.

Producción 6

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



(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
15 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
20 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.

25

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.

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.

5 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
10 compuesto (I)], y el compuesto (I) se administra una vez o 2 a 3 veces por día.

 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
15 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.

20

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

 zidovudina: 100 mg
25 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

5

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.

10

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.

15

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.

20

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-halogeno-propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida, N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-(3-halogeno-propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida y una sal de los mismos son útiles como compuestos intermediarios para preparar el compuesto de la presente invención.

25

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, 5 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 10 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, 15 actividad III) como relleno para una cromatografía en columna. El punto de fusión se midió utilizando Yanaco MP-J3.

Los espectros ¹H-NMR se midieron utilizando tetrametilsilano (CDCl₃, DMSO-d₆, CD₃OD) o ácido 3-(trimetilsilil)propiónico, sal de sodio-2,2,3,3-d₄ 20 (D₂O) 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, 68 a 88, 91 a 170, 431 a 456 y 469, la HPLC 25 preparativa se realizó bajo la siguiente condición.

Instrumento: sistema de cromatografía combinada (Gilson)

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

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 µl

5 Índice de flujo: 25 ml/min

Detección: UV 220 nm

En los Ejemplos 32 a 48, 68 a 88, 91 a 161, 431 a 456 y 469, el análisis de HPLC se llevó a cabo bajo la siguiente condición.

10

Instrumento: sistema LC-10Avp (Shimadzu)

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

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)

15

Índice de flujo: 0,5 ml/min

Detección: UV 220 nm

20 En los Ejemplos 52 a 64 y 264 a 278, 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 µm

25

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 µl x 2

Índice de flujo: 25 ml/min

Detección: UV 220 nm

En los Ejemplos 52 a 64, 264 a 321 y 459, el análisis de HPLC se llevó
5 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
10 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

15 Ejemplo de referencia 1

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]anilina

A una solución de 4-bencilpiperidina (52,58 g, 300 mmol), DBU (0,449
20 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
25 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
5 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),
10 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-1-piperidinil)propil]anilina)

15 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

20

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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.

25 Rendimiento: 53 %.

Punto de fusión: 203° C (desc.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 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 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 54,92; H, 6,36; N, 6,10

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

Ejemplo de referencia 3-1

10 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 $115\text{-}120^\circ \text{C} / 1,5 \text{ mm Hg}$) 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).

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

5

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).

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

15 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).

20

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

25 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
 5 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)

10 Ejemplo de referencia 3-3

2-clorhidrato de 3,4-dicloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}anilina

15 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),
 20 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

25

Ejemplo de referencia 4

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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 %.

5 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,
10 6,22

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

Ejemplo de referencia 5-1

15 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-
20 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)-1-piperidinil]propil}anilina
25

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 %.

5 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)

10 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

20

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(2-fluorobencil)-1-piperidinil]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

25 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.)

- 5 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)

Ejemplo de referencia 7-1

10

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.

- 15 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

- 20 2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidinil]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

- 25 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.)

- 5 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

10

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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 %.

- 15 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

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

Ejemplo de referencia 9

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-3-cloro-4-metilanilina

25

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)

5

Ejemplo de referencia 10

2-clorhidrato de N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-3 (trifluorometil)anilina

10 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),
15 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

20 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
25 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

10 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

5

Ejemplo de referencia 12-1

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

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

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

15

Ejemplo de referencia 12-2

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

20 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),
25 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
5 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
10 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
15 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

20

Ejemplo de referencia 13-2

Ácido 1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxílico

25 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.

¹H-NMR (D₂O) 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

15

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 ¹H-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)

5

Ejemplo de referencia 14-2

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

10 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
15 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
20 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)

25

Ejemplo de referencia 15

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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-bencil-1-piperidinil)propil]-4-fluorobencilamina

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

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

10

Ejemplo de referencia 17

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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)

20

Ejemplo de referencia 18

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-3,4-diclorobencilamina

25

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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 ($M + 1$)

5

Ejemplo de referencia 19

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil] (3-piridilmetil)amina

10 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,

15 $J=2,0$ Hz), 8,54 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

MS (APCI $^+$) 324 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 20

20 N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil] (ciclohexilmetil)amina

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

25 $^1\text{H-NMR}$ (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 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 21

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-4-metoxibencilamina

5 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)

10 MS (APCI⁺) 353 (M + 1)

Ejemplo de referencia 22

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-4-metilbencilamina

15

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)

20

MS (APCI⁺) 337 (M + 1)

Ejemplo de referencia 23

25 N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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 ($M + 1$)

5

Ejemplo de referencia 24

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-2,6-difluorobencilamina

10 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)

15 MS (APCI $^+$) 359 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 25

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-2 clorobencilamina

20

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)

25

MS (APCI $^+$) 357 ($M + 1$)

Ejemplo de referencia 26

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

A una solución de 4-bencilpiperidina (3,51 g, 20,0 mmol) y DBU
5 (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
10 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
15 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 %.

20 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)

Ejemplo de referencia 27

25

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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
5 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)
10 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
15 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)

20

Ejemplo de referencia 28

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

25 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=8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 29

1-tert-butoxicarbonil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)piperidina

5

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) 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-1,2,3-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 %).

20 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, $J=12,0$ Hz), 4,04 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,02 (1H, s).

Ejemplo de referencia 30

25

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 %).

- 5 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)

Ejemplo de referencia 31

10

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
15 (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),
20 7,51 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

Ejemplo de referencia 32

25

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:

- 5 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:

- 10 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)

Ejemplo de referencia 33

- 15 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 butoxycarbonil-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 %).

- 25 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)

5

Ejemplo de referencia 34

1-tert-butoxicarbonil-4-(2-piridiniltio)piperidina

10 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 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 %).

25 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)

Ejemplo de referencia 35

1-tert-butoxicarbonil-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)piperidina

5 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
10 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
15 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)

20

Ejemplo de referencia 36

1-tert-butoxicarbonil-4-(2-tiazoliltio)piperidina

25 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-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)

5

Ejemplo de referencia 37

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-piridiniltio)piperidina

- 10 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)
- 15

Ejemplo de referencia 38

- 20 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,
- 25

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

5

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-
10 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
15 (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
20

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 (0,7 0 g, 6,0 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (987 mg, 66 %).
25 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

5

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 %).

10 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)

15 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
20 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-butoxicarbonil-4-(4-piridiniloxi)piperidina

5

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 %).

10 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

15

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
20 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
25 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)

Ejemplo de referencia 45

10 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)

20 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

20

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)

5 Ejemplo de referencia 48-1

1-tert-butoxicarbonil-4-[hidroxi (2-piridil)metil]piperidina

A una solución de 2-bromopiridina (488 μl , 5 mmol) en éter (10 ml) se
10 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
15 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
20 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}

25

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
5 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
10 sulfato de magnesio. El solvente se destiló, obteniéndose el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (484 mg). Rendimiento 94 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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-
15 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

20

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
25 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),
 5 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} ,

Ejemplo de referencia 49-1

10 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
 15 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}

20

Ejemplo de referencia 49-2

1-tert-butoxicarbonil-4-[(metilsulfonilo) (3-piridil)metil]piperidina

25 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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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
5 (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

10 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
15 figura en el título como una sustancia oleosa amarillenta (190 mg).
Rendimiento 85 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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,
20 J=1,8, 4,6 Hz)

IR (KBr) 3544, 2974, 2928, 2856, 1682 cm⁻¹

Ejemplo de referencia 50-1

25 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}

Ejemplo de referencia 50-2

10 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)

20 IR (KBr) 3501, 2975, 2928, 2853, 1694, 1682 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 50-3

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-piridilmetil)piperidina

25

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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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,
5 dd, J=1,6, 4,4 Hz)
IR (KBr) 2975, 2928, 2851, 1682 cm⁻¹

Ejemplo de referencia 51-1

10 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
15 sustancia oleosa amarillenta (1,13 g). Rendimiento 76 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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

20

Ejemplo de referencia 51-2

1-tert-butoxicarbonil-4-[(metilsulfonilo) (2-tiazolil)metil]piperidina

25 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}

Ejemplo de referencia 51-3

10 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)

20 IR (KBr) 3081, 2975, 2928, 2853, 1694 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 52

1-tert-butoxicarbonil-4-(3-piridiloxi)piperidina

25

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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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

10 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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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

20

Ejemplo de referencia 54

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil)-4-metilanilina

25

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)

5 Ejemplo de referencia 55

2-clorhidrato de N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4 metilanilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que
10 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)

15

Ejemplo de referencia 56-1

3,4-dicloro-N-(3-cloropropil)-N-formilanilina

20 A la mezcla de 3,4-dicloro-N-formilanilina (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)
25 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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

10

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 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

25

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)

Ejemplo de referencia 57

10

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.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) 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)

Ejemplo de referencia 58-1

10

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
15 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
20 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
25 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)

5 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
10 (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
15 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,
20 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)

25

Ejemplo de referencia 58-3

2-clorhidrato de 4-(6-imidazo[1,2-b]piridaziniltio)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 58-2. Rendimiento 98 %.

- 5 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

10

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.
- 20
- 25

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

Ejemplo de referencia 59-2

5

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 %.

10

¹H-NMR (CD₃OD) 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)

15 Ejemplo de referencia 60-1

4-(2-benzoimidazoliltio)-1-tert-butoxicarbonilpiperidina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-1, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-benzoimidazoltiol. Rendimiento 50 %.

20

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)

25 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
5 (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

10 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.
15 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
20 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

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.

¹H-NMR (CD₃OD) 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.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-1,85 (4H, m), 1,44 (9H, s), 2,55-2,8 (3H, m), 4,20
5 (2H, m), 7,24 (2H, m), 7,60 (2H, m)

Ejemplo de referencia 62-2

Trifluoroacetato de 4-(4-fluorofenilsulfinil)piperidina

10

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
15 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.

20 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

25 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 indisolubles se filtraron, y el filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % (10 ml x 2), una solución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico (10 ml x 3), se secó sobre sulfato de 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)

15 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.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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

5

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
10 Hz), 7,4-7,55 (3H, m), 7,7-7,95 (4H, m)

Ejemplo de referencia 64-2

Clorhidrato de 4-(2-naftiltio)piperidina

15

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
20 (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

25

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 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 3,15-3,45 (8H, m), 7,41 (2H, m), 7,91 (2H, m)

Ejemplo de referencia 66

2-clorhidrato de 4-cloro-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-3
(trifluorometil)anilina

De una manera similar al Ejemplo de referencia 1, el compuesto que
5 figura en el título se sintetizó utilizando 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina.
Rendimiento 40 %.

¹H-NMR (CD₃OD) 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,
10 m).

Ejemplo de referencia 67

2-clorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil)-4-
15 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 %.

20 ¹H-NMR (CD₃OD) 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)

25 Ejemplo de referencia 68

2-clorhidrato de 3-cloro-4-etoxi-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-
piperidinil]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 %.

- 5 ¹H-NMR (CD₃OD) 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)

10

Ejemplo de referencia 69

2-clorhidrato de 3-bromo-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-(trifluorometoxi)anilina

15

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 %.

- 20 ¹H-NMR (CD₃OD) 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)

Ejemplo de referencia 70-1

25

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)-1-piperidinil]-N-(3,4 diclorofenil)acetamida

25

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 mlx4), 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)

Ejemplo de referencia 70-3

2-clorhidrato de 3,4-dicloro-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]etil}anilina

A una solución de 2-[4-(4-fluorobencil)piperidi-1 piperidinil]-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
5 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
10 presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (4,07 g, 9,0 mmol, 90 %) como cristales blancos.

¹H-NMR (CD₃OD) 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),
15 7,24 (1H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 71-1

Clorhidrato de 3,4-dicloro-N-(4-clorobutil)anilina

20

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.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,75-2,05 (4H, m), 3,43 (2H, m), 3,64 (2H, m), 7,44
25 (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
5 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)

10

Ejemplo de referencia 72-1

4-[4-(1H-tetrazol-1-il)anilino]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

15 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
20 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
25 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).

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

5 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)

20

Ejemplo de referencia 73-1

4-(4-cianoanilino)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

25 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)

5 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
10 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)

15

Ejemplo de referencia 74-1

4-(1,4, 7b-triazaciclopenta[cd]inden-2-ilsulfanil)-1-piperidincarboxilato de
butilo terciario

20

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-íol (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
25 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
5 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)

10

Ejemplo de referencia 74-2

Clorhidrato de 2-(4-piperidinilsulfanil)-1,4, 7b-triazaciclopenta[cd]inden

15 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)
20

Ejemplo de referencia 75-1

4-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)anilino]-1-piperidincarboxilato de butilo
25 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-
5 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

10 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 %.

15 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)

Ejemplo de referencia 76-1

20

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-
25 1 (1 g, 2,4 mmol) en THF (10 ml) se agregó trietilamina (1,5 ml, 10,5 mol) 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
 5 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
 10 (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

15 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
 20 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)

25 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
5 (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

10

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-
15 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)

Ejemplo de referencia 78-1

20 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
25 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

15

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 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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

25

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)

Ejemplo de referencia 79-2

Clorhidrato de 6-etoxi-2-(4-piperidinilsulfanil)-1,3-benzotiazol

25

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)

5

Ejemplo de referencia 80-1

4-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

10

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-
15 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

20 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 %.

25 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

5 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)

10

Ejemplo de referencia 82-1

4-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

15 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
20 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
25 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)

5 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
10 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)

15

Ejemplo de referencia 83-1

4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]bencensulfonamida

20 Al ácido clorosulfónico (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
25 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 amoniacal 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
5 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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),
10 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)

Ejemplo de referencia 83-2

15 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
20 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, J=8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,4 Hz)

25 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

10

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)

20 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

5

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 %.

10

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

15 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

20

25

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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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 %.

¹H-NMR (CD₃OD) 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

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

- 5 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)

Ejemplo de referencia 87-2

10

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.

- 25 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

5 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),
10 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

15 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 %.

20 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

25

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)

15

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)

5 Ejemplo de referencia 88-3

4-({4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}sulfonil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

10 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 metansulfonyl (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
15 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.

20 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

25

4-({4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}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 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-
5 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)

Ejemplo de referencia 88-5

10 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 %.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) 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

20

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 %.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) 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

5 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

15

Una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 89-2 (0,99 g), éter butil-cloroetílico (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.

25

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)

Ejemplo de referencia 89-4

5

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 %.

10

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)

15 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 %.

20

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)

25 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

10 Clorhidrato de 4-[(4-metoxifenil)sulfonyl]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 %.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) 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

20

4-metilsulfonyloximetil-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 metansulfonylo (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 %).

5

Ejemplo de referencia 91-2

4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

- 10 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
- 15 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 %).
- 20 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

25

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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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=8,0 Hz), 9,42 (1H, brs), 9,61 (1H, brs)

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).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) 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

10

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.
- 15
- 20
- 25

Ejemplo de referencia 95-2

1-tert-butoxicarbonil-4-(4-aminobencil)piperidina

5

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.

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,07-1,23 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,57-1,72 (3H, m), 2,42 (2H, d, J=6,0 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)

20 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

25

- 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)

Ejemplo de referencia 96

20

Clorhidrato de 4-[2-(1H-tetrazol-1-il)bencil]piperidina

- De una manera similar a la producción del clorhidrato de 4-[4-(1H-tetrazol-1-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

5

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)

10
15
20Ejemplo de referencia 98-1

25

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
5 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
10 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)

15

Ejemplo de referencia 98-2

1-tert-butoxicarbonil-4-{4-[metil(metilsulfonil)amino]bencil} piperidina

20 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
25 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
5 (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

10 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
15 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,
20 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)

Ejemplo de referencia 99-1

25 1-tert-butoxicarbonil-4-[(4-etoxifenil)sulfanil]piperidina

Una mezcla de 1-tert-butoxicarbonil-4-[(4-
hidroxifenil)sulfanil]piperidina (3,09 g, 10,0 mmol), yoduro de etilo (1,04 ml,

13,0 mmol), y carbonato de potasio (1,80 g, 13,0 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 60° C durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó con agua (10 ml), una solución de hidróxido de sodio 0,5 N (10 ml x 3), salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo/hexano (1/19 a 1/9) como eluyente para obtener el compuesto que figura en el título (3,21 g, 9,52 mmol, 95 %) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,3-1,6 (2H, m), 1,42 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,44 (9H, s), 1,75-1,95 (2H, m), 2,75-3,1 (3H, m), 3,85-4,1 (2H, m), 4,02 (2H, q, J=7,0 Hz), 6,84 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,38 (2H, d, J=9,0 Hz)

Ejemplo de referencia 99-2

15

1-tert-butoxicarbonil-4-[(4-etoxifenil)sulfonil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 63-1 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 99-1 (rendimiento 80 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-1,7 (2H, m), 1,46 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,43 (9H, s), 1,9-2,05 (2H, m), 2,5-2,75 (2H, m), 2,9-3,1 (1H, m), 4,1-4,35 (2H, m), 4,11 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,01 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,77 (2H, d, J=9,0 Hz)

25

Ejemplo de referencia 99-3

Clorhidrato de 4-[(4-etoxifenil)sulfonil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 63-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 99-2 (rendimiento 98 %).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,43 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,75-2,0 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,35-3,6 (3H, m), 4,16 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,16 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,82 (2H, d, J=9,2 Hz)

10 Ejemplo de referencia 100-1

1-tert-butoxicarbonil-4-{{4-(trifluorometil)fenil}sulfanil}piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 61-1 a partir de 4-(trifluorometil)bencenol (rendimiento 79 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-1,7 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,85-2,05 (2H, m), 2,85-3,1 (2H, m), 3,25-3,45 (1H, m), 3,8-4,1 (2H, m), 7,45 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,6 Hz)

20

Ejemplo de referencia 100-2

1-tert-butoxicarbonil-4-{{4 (trifluorometil)fenil}sulfonil}piperidina

25 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 63-1 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 100-1 (rendimiento 72 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,45-1,75 (2H, m), 1,9-2,05 (2H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,95-3,2 (1H, m), 4,1-4,35 (2H, m), 7,86 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,02 (2H, d, J=8,2 Hz)

5 Ejemplo de referencia 100-3

Clorhidrato de 4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
10 procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 63-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 100-2 (rendimiento 95 %).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,8-2,05 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,9-3,15 (2H, m), 3,4-3,75 (3H, m), 8,02 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,15 (2H, d, J=8,8 Hz)

15

Ejemplo de referencia 101-1

1-tert-butoxicarbonil-4-[(4-isopropoxifenil)sulfanil]piperidina

20 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 99-1 a partir de yoduro de isopropilo (rendimiento 98 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,3-1,6 (2H, m), 1,34 (6H, d, J=6,1 Hz), 1,44 (9H, s), 1,75-1,95 (2H, m), 2,75-3,1 (3H, m), 3,85-4,1 (2H, m), 4,54 (1H, sept, J=6,1
25 Hz), 6,82 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 101-2

1-tert-butoxicarbonil-4-[(4-isopropoxifenil)sulfonil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 63-1 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 101-1 (rendimiento 87 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,38 (6H, d, J=6,1 Hz), 1,4-1,7 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,9-2,1 (2H, m), 2,55-2,75 (2H, m), 2,85-3,1 (1H, m), 4,1-4,35 (2H, m), 4,65 (1H, sept, J=6,1 Hz), 6,99 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,75 (2H, d, J=9,0 Hz)

10

Ejemplo de referencia 101-3

Clorhidrato de 4-[(4-isopropoxifenil)sulfonil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 63-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 101-2 (rendimiento 92 %).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,35 (6H, d, J=5,9 Hz), 1,7-2,0 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,9-3,15 (2H, m), 3,3-3,6 (3H, m), 4,76 (1H, sept, J=5,9 Hz), 7,14 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,81 (2H, d, J=9,0 Hz)

20

Ejemplo de referencia 102-1

1-tert-butoxicarbonil-4-[(4-tert-butilfenil)sulfanil]piperidina

25

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 61-1 a partir de 4-tert-butilbencentiol (rendimiento 73 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,31 (9H, s), 1,35-1,65 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,8-2,0
5 (2H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 3,05-3,25 (1H, m), 3,8-4,1 (2H, m), 7,25-7,4 (4H, m)

Ejemplo de referencia 102-2

10 1-tert-butoxicarbonil-4-[(4-tert-butilfenil)sulfonil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 63-1 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 102-1
15 (rendimiento 61 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,36 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,45-1,75 (2H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,15 (1H, m), 4,1-4,35 (2H, m), 7,58 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,78 (2H, d, J=8,4 Hz)

20 Ejemplo de referencia 102-3

Clorhidrato de 4-[(4-tert-butilfenil)sulfonil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
25 procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 63-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 102-2 (rendimiento 97 %).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,37 (9H, s), 1,75-2,0 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,4-3,6 (3H, m), 7,73 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 103-1

5

1-tert-butoxicarbonil-4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfanil}piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 61-1 a partir
10 de 4-(trifluorometoxi)benzotiol (rendimiento 71 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,35-1,65 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,8-2,0 (2H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 3,05-3,3 (1H, m), 3,8-4,1 (2H, m), 7,16 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,3 Hz)

15 Ejemplo de referencia 103-2

1-tert-butoxicarbonil-4-{[4 (trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
20 procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 63-1 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 103-1 (rendimiento 85 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,45-1,75 (2H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 2,5-2,8 (2H, m), 2,95-3,15 (1H, m), 4,1-4,35 (2H, m), 7,41 (2H, dd, J=0,6 Hz, 8,8
25 Hz), 7,93 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 103-3

Clorhidrato de 4-{{4-(trifluorometoxi)fenil}sulfonil}piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descripto para el Ejemplo de referencia 63-2 a partir
5 del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 103-2 (rendimiento 64 %).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,75-2,05 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 2,9-3,15 (2H, m), 3,4-3,7 (3H, m), 7,60 (2H, dd, J=0,8 Hz, 8,8 Hz), 8,06 (2H, d, J=8,8 Hz)

10 Ejemplo de referencia 104-1

1-tert-butoxicarbonil-4-{{4-(metilsulfanil)fenil}sulfanil}piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
15 procedimiento similar al descripto para el Ejemplo de referencia 61-1 a partir de 4-(metilsulfanil)bencentiol (rendimiento 33 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,3-1,65 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,8-2,0 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,75-3,0 (2H, m), 3,0-3,15 (1H, m), 3,85-4,05 (2H, m), 7,18 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz)

20

Ejemplo de referencia 104-2

1-tert-butoxicarbonil-4-{{4-(metilsulfonil)fenil}sulfonil}piperidina

25 A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 104-1 (700 mg, 2,06 mmol) en diclorometano (40 ml) se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (70 %, 2,24 g, 9,07 mmol) a 0° C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La

mezcla de reacción se templó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % (30 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 15 ml), salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida. Al residuo se agregó éter diisopropílico, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (766 mg, 1,90 mmol, 92 %) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,5-1,75 (2H, m), 1,9-2,05 (2H, m), 2,55-2,8 (2H, m), 3,0-3,2 (1H, m), 3,13 (3H, s), 4,15-4,3 5 (2H, m), 8,09 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,18 (2H, d, J=8,6 Hz)

15 Ejemplo de referencia 104-3

Clorhidrato de 4-{{4-(metilsulfonil)fenil}sulfonil}piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 63-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 104-2 (rendimiento 99 %).

¹H-NMR (CD₃OD/DMSO-d₆ = 1/1) δ: 1,7-1,95 (2H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,8-3,05 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,3-3,5 (2H, m), 3,55-3,8 (1H, m), 8,16 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,28 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 105-1

4-(4-isobutirilbencil)-1-(trifluoroacetil)piperidina

A una solución agitada de 4-bencil-1-(trifluoroacetil)piperidina (4,34 g, 16,0 mmol) y cloruro de isobutirilo (2,18 ml, 20,8 mmol) en diclorometano (50 ml) se agregó cloruro de aluminio (5,33 g, 40,0 mmol) a 0° C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 g), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 15 ml), salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo/hexano (1/19 a 1/9) como eluyente para obtener el compuesto que figura en el título (3,60 g, 10,5 mmol, 66 %) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,4 (2H, m), 1,22 (6H, d, J=6,9 Hz), 1,7-2,0 (3H, m), 2,6-2,8 (1H, m), 2,63 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,95-3,15 (1H, m), 3,54 (1H, sept, J=6,9 Hz), 3,9-4,1 (1H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 7,23 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,90 (2H, d, J=8,5 Hz)

20 Ejemplo de referencia 105-2

4-(4-isobutirilbencil)piperidina

A una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 105-1 (3,55 g, 10,4 mmol) y en metanol (60 ml) se agregó una solución de carbonato de potasio (4,31 g, 31,2 mmol) en agua (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se agregó agua (40 ml), y

la capa acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml, 2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,59 g) como un aceite de color amarillo pálido.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,35 (2H, m), 1,21 (6H, d, J=6,8 Hz), 1,55-1,8 (3H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 2,59 (2H, d, J=7,0 Hz), 3,0-3,15 (2H, m), 3,54 (1H, sept, J=6,8 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,88 (2H, d, J=8,3 Hz)

Ejemplo de referencia 106-1

10

1-acetil-4-[4-(metilsulfanil)benzoil]piperidina

A una suspensión agitada de cloruro de aluminio (16,66 g, 125 mmol) en diclorometano (100 ml) se agregó cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo
15 (12,33 g, 65,0 mmol) a -10° CC. Tioanisol (6,21 g, 50,0 mmol) se agregó por goteo a -10° C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (80 g), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio acuoso 1 N (2
20 x 40 ml), salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. Al residuo se agregaron acetato de etilo y éter dietílico, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (11,43 g, 41,2 mmol, 82 %) como un sólido blanco.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,0 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,7-2,95 (1H, m), 3,1-3,3 (1H, m), 3,35-3,55 (1H, m), 3,8-4,0 (1H, m), 4,5-4,65 (1H, m), 7,29 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo de referencia 106-2

1-acetil-4-[4-(metilsulfonil)benzoil]piperidina

- 5 A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 106-1 (2,77 g, 10,0 mmol) en diclorometano (50 ml) se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (70 %, 5,42 g, 22 mmol) a 0° C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se templó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio
- 10 al 5 % (30 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (60 ml) y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y
- 15 se evaporaron a presión reducida. Al residuo se agregaron acetato de etilo y éter diisopropílico, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,91 g, 9,41 mmol, 94 %) como un sólido blanco.
- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,05 (4H, m), 2,13 (3H, s), 2,75-2,95 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,15-3,35 (1H, m), 3,4-3,6 (1H, m), 3,85-4,0 (1H, m), 4,5-4,65 (1H, m), 8,0-8,2 (4H, m)

Ejemplo de referencia 106-3

25

Clorhidrato de 4-[4-(metilsulfonil)benzoil]piperidina

Una suspensión del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 106-2 (2,82 g, 9,12 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (30 ml) se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 2-propanol (60 ml) y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se
5 recogió por filtración, se lavó con 2-propanol, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (2,55 g, 8,39 mmol, 92 %) como un sólido blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,6-2,1 (4H, m), 2,9-3,15 (2H, m), 3,2-3,4 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,7-3,95 (1H, m), 8,10 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,24 (2H, d, J=8,6 Hz)

10

Ejemplo de referencia 107-1

1-tert-butoxicarbonil-4-(etilamino)piperidina

15 A una solución agitada de 1-tert-butoxicarbonil-4-piperidona (3,99 g, 20 mmol) en THF (40 ml) se agregaron etilamina (20 ml de una solución 2,0 M en THF, 40 mmol), ácido acético (1,15 ml, 20 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (8,48 g, 40 mmol) a 0° C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de
20 reacción se templó con hidróxido de sodio acuoso 1 N (120 ml) a 0° C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente orgánico se evaporó a presión reducida, y la capa acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (40 ml, 2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y
25 se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (4,54 g, 19,9 mmol, 99 %) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,4 (2H, m), 1,11 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,45 (9H, s), 1,7-1,95 (2H, m), 2,5-2,9 (3H, m), 2,68 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,9-4,2 (2H, m)

Ejemplo de referencia 107-2

1-tert-butoxicarbonil-4-{etil[4-(metilsulfanil)fenilsulfonil] amino}piperidina

5

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 107-1 (4,54 g, 19,9 mmol) en THF (50 ml) se agregaron trietilamina (3,05 ml, 21,9 mmol) y cloruro de 4-(metilsulfanil) bencensulfonilo (4,42 g, 19,9 mmol) a 0° C, y la mezcla de reacción se agitó a
10 temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se templó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (3 x 10 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a
15 presión reducida. Al residuo se agregó éter dietílico se agregó al residuo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (6,83 g, 16,5 mmol, 83 %) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,3-1,7 (4H, m), 1,44 (9H, s),
20 2,52 (3H, s), 2,5-2,8 (2H, m), 3,21 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,65-3,9 (1H, m), 4,0-4,25 (2H, m), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,72 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 107-3

25 Clorhidrato de 4-{etil-[4-(metilsulfanil)fenilsulfonil]amino}piperidina

A una suspensión del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 107-2 (2,07 g, 5,00 mmol) en metanol (15 ml) se agregó cloruro de

hidrógeno (solución 4 N en acetato de etilo, 20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, al residuo se agregó acetato de etilo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1,74 g, 4,97 mmol, 99 %) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,23 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,7-2,15 (4H, m), 2,54 (3H, s), 2:95-3,15 (2H, m), 3,27 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,3-3,5 (2H, m), 3,85-4,1 (1H, m), 7,40 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,77 (2H, d, J=8,6 Hz)

10

Ejemplo de referencia 108

Clorhidrato de 3-cloro-4-metil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

15

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4 (metilsulfonil)bencil]piperidina y 3-cloro-4 metilanilina, rendimiento 54 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,45-2,35 (7H, m), 2,39 (3H, s), 2,75 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,8-3,7 (8H, m), 3,10 (3H, s), 7,31 (1H, dd, J=2,3 Hz, 8,1 Hz), 7,45 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,89 (2H, d, J=8,4 Hz)

25 Ejemplo de referencia 109

Diclorhidrato de 3-(metilsulfanil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 3 (metilsulfanil)anilina, rendimiento 5 55 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,45-2,35 (7H, m), 2,54 (3H, s), 2,75 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,8-3,7 (8H, m), 3,10 (3H, s), 7,15-7,55 (4H, m), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,89 (2H, d, J=8,4 Hz)

10 Ejemplo de referencia 110

Diclorhidrato de 4-(metilsulfanil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

15 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 4 (metilsulfanil)anilina, rendimiento 61 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,45-2,35 (7H, m), 2,50 (3H, s), 2,75 (2H, d, J=7,0 Hz), 20 2,8-3,7 (8H, m), 3,10 (3H, s), 7,3-7,55 (4H, m), 7,49 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,89 (2H, d, J=8,3 Hz)

Ejemplo de referencia 111

25 Diclorhidrato de 3-cloro-4-fluoro-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 3-cloro-4 fluoroanilina, rendimiento 50 %.

- 5 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,45-2,3 (7H, m), 2,75 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,8-3,7 (8H, m), 3,10 (3H, s), 7,2-7,6 (3H, m), 7,49 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,89 (2H, d, J=8,3 Hz)

Ejemplo de referencia 112

10

Diclorhidrato de 3,4-difluoro-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 3,4-difluoroanilina, rendimiento 52 %.

- 15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,45-2,3 (7H, m), 2,75 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,8-3,7 (8H, m), 3,10 (3H, s), 7,1-7,25 (1H, m), 7,25-7,55 (2H, m), 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,89 (2H, d, J=8,4 Hz)

20

Ejemplo de referencia 113

Diclorhidrato de N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-5-indanamina

25

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 5-aminoindano, rendimiento 63 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,45-2,35 (7H, m), 2,12 (2H, quint, J=7,4 Hz), 2,75 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,8-3,7 (8H, m), 2,93 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,97 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,10 (3H, s), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,89 (2H, d, J=8,4 Hz)

5

Ejemplo de referencia 114

Diclorhidrato de 3,4-dimetil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

10

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 3,4-dimetilanilina, rendimiento 52 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,45-2,35 (7H, m), 2,30 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,75 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,8-3,7 (8H, m), 3,10 (3H, s), 7,2-7,4 (3H, m), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,89 (2H, d, J=8,4 Hz)

15

Ejemplo de referencia 115

20 Diclorhidrato de 3-cloro-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-isopropilanilina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 1 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 3-2 y 3-cloro-4-isopropilanilina en un 66 % de rendimiento.

25

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,25 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,50-1,65 (2H, m), 1,86-2,02 (3H, m), 2,12-2,28 (2H, m), 2,60 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,88-3,00 (2H, m), 3,16-

3,24 (2H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,54-3,61 (2H, m), 6,97-7,05 (2H, m), 7,16-7,23 (2H, m), 7,34-7,39 (1H, m), 7,48-7,54 (2H, m)

Ejemplo de referencia 116-1

5

4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-N-propilbencensulfonamida

1-propilamina (0,586 ml, 7,13 mmol) y trietilamina (0,993 ml, 7,13 mmol) se agregaron a una solución de cloruro de 4-(1-acetilpiperidin-4-ilmetil)bencensulfonilo (1,5 g, 4,75 mmol) en THF (20 ml) y esta mezcla se mantuvo a reflujo durante 5 h. Luego de enfriar, se agregó ácido clorhídrico 1 N (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (40 ml), y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El
10 solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 25 g, acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=10/1) para obtener el compuesto que figura en el título (1,15 g, 71 %) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,08-1,30 (2H, m), 1,50 (2H, qt, J = 6,8 Hz, 6,8 Hz), 1,64-1,85 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,42-2,56 (1H, m), 2,62 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,92 (2H, q, J = 6,8 Hz), 2,90-3,06 (1H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 4,57-4,65 (1H, m), 4,76 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz)

25 Ejemplo de referencia 116-2

Clorhidrato de 4-(4-piperidinilmetil)-N-propilbencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 83-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 116-1. Rendimiento 98 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50 (2H, qt, J = 7,0 Hz, 7,0 Hz), 1,66-2,24 (5H, m), 2,63 (1H, d, J = 7,0 Hz), 2,67-2,97 (5H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 4,00-4,40 (1H, br), 7,19 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,0 Hz), 9,10-9,60 (2H, br)

10 Ejemplo de referencia 117-1

4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-N-ciclohexilbencensulfonamida

- 15 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 116-1 a partir de ciclohexilamina. Rendimiento 87 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,07-1,33 (7H, m), 1,50-1,94 (8H, m), 2,09 (3H, s), 2,44-2,57 (1H, m) 2,64 (2H, d, J = 7,4Hz), 2,92-3,20 (2H, m), 3,77-3,84 (1H, m) 4,59-4,67 (1H, m), 4,71 1H, d, J = 7,2 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,82 (2H, d, J=8,4 Hz)

20

Ejemplo de referencia 117-2

Clorhidrato de N-ciclohexil-4-(4-piperidinilmetil)bencensulfonamida

25

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 117-1 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 83-2. Rendimiento 89 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,00-2,02 (15H, m), 2,71 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,89-3,00 (3H, m), 3,34-3,40 (2H, m), 7,40 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,79 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 118-1

5

Cloruro de 4-[[1-(trifluoroacetil)-4 piperidinil]metil] bencensulfonilo

Una mezcla de 1-(trifluoroacetil)-4-bencilpiperidina (29,2 g, 108 mmol) y diclorometano (10 ml) se agregó por goteo al ácido clorosulfónico (36 ml, 539 mmol) durante un período de 1 hora a -10°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Todo se vertió en agua helada (500 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (200 ml x 2). Los extractos se lavaron sucesivamente con bicarbonato de sodio acuosa al 5 % (500 ml), una solución saturada de cloruro de sodio (500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 100 g, acetato de etilo/hexano=1/20 a 1/5) para obtener el compuesto que figura en el título (16,5 g, 41 %) como un polvo cristalino incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26-1,39 (2H, m), 1,75-2,05 (3H, m), 2,66-2,78 (1H, m), 2,48 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 3,01-3,15 (1H, m), 3,98-4,10 (1H, m), 4,50-4,61 (1H, m), 7,40 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,98 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)

Ejemplo de referencia 118-2

25 4-[(4-[[1-(trifluoroacetil)-4 piperidinil]metil]fenil)sulfonil]morfolina

Morfolina (0,88 ml, 10,1 mmol) se agregó a una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 118-1 (1,5 g, 4,1

mmol) en THF (10 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 129 durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con ácido clorhídrico 1 N (50 ml). Todo se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio 5 anhidro. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, acetato de etilo/hexano=1/5 a 1/1) para obtener el compuesto que figura en el título (1,37 g, 80 %) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,17-1,38 (2H, m), 1,73-1,94 (3H, m), 2,66 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,68-2,78 (1H, m), 3,00 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,01-3,15 (1H, m), 3,76 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,98-4,10 (1H, m), 4,53-4,60 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,69 (2H, d, J 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 118-3

15

4-{{[4-(4-piperidinilmetil)fenil]sulfonil}morfolina

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 118-2 (1,3 g, 3 mmol), carbonato de potasio acuoso 1 M (10 ml) y 20 metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluyó sucesivamente con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 2) y éter dietílico (20 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto que figura en el título (937 mg, 48 %) como 25 un polvo cristalino incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,21-1,82 (5H, m), 2,60-2,71 (4H, m), 3,00 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,19-3,26 (2H, m), 3,75 (4H, t, J = 4,8 Hz), 5,08 (1H, brs), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 119-1

4-{{1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil}metil}benzonitrilo

5

A una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 93 (2 g, 8,5 mmol) en agua (10 ml) se agregó por goteo una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (12,7 ml) a 0° C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó con una
10 solución saturada de cloruro de sodio (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 4-(4-cianobencil)piperidina (1,7 g, 100 %). Anhídrido trifluoroacético (20 ml) se agregó a una solución de 4-(4-cianobencil)piperidina (1,7 g, 8,5 mmol) preparada anteriormente en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h.
15 Todo se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 25 g, acetato de etilo/hexano=1/5 a 1/2) para obtener el compuesto que figura en el título (2,3 g, 100 %) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,16-1,36 (2H, m), 1,73-2,00 (3H, m), 2,64 (2H, d, J =
20 7,0 Hz), 2,66-2,77 (1H, m), 3,00-3,14 (1H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,50-4,59 (1H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,2 Hz)

Ejemplo de referencia 119-2

25 4-[4-(2H-tetrazol-5-il)bencil]-1-(trifluoroacetil)piperidina

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 119-1 (2,1 g, 7,64 mmol), azida de trimetilsililo (2,01 ml, 15,3

mmol), óxido de dibutiltina (46 mg, 3,7 mmol) y tolueno (20 ml) se agitó a 100° C durante 20 h. Luego de enfriar, se agregó ácido clorhídrico 1 N (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos se lavaron
5 con una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (1,6 g, 60 %) como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,70-2,00 (3H, m), 2,56-2,81 (3H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 4,00-4,06 (1H, m), 4,52-4,5 (1H, m), 7,31 (2H, d, J =
10 8,4 Hz), 8,10 (2H, d, J 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 119-3

15 1-(trifluoroacetil)-4-[4-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)bencil]piperidina

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 119-2, hidruro de sodio (60 % en aceite, 201,2 mg, 5,03 mmol) y DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó cloruro
20 de tritilo (1,27 g, 4,57 mmol) a la solución resultante. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se agregó acetato de etilo (20 ml) y todo se lavó sucesivamente con agua (50 ml x 2), una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de
25 éter diisopropílico (20 ml) para obtener el compuesto que figura en el título (2,3 g, 85 %) como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,15-1,34 (2H, m), 1,63-2,00 (3H, m), 2,61 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,63-2,76 (1H, m), 2,99-3,10 (1H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,49-4,56 (1H, m), 7,14-7,41 (17H, m), 8,08 (2H, d, J = 8,0 Hz)

5 Ejemplo de referencia 119-4

4-[4-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)bencil]piperidina

Hidróxido de sodio acuoso 1 N (34,4 ml) se agregó por goteo a una
10 solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 119-3 (1 g, 1,7 mmol) en etanol/diclorometano (4/1, 50 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Todo se vertió en agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Los extractos resultantes se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml),
15 se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico (20 ml) para obtener el compuesto que figura en el título (374 mg, 45 %) como un polvo cristalino incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,40-1,78 (5H, m), 2,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 2,63-2,74
20 (2H, m), 3,26-3,31 (2H, m), 4,20-4,60 (1H, m), 7,14-7,36 (17H, m), 8,06 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 120-1

25 N,N-dietil-4-[[1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil]metil] bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de dietilamina utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo de referencia 1182.

Rendimiento 75 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,17 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,21-1,36 (2H, m), 1,64-1,93 (3H, m), 2,63 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,65-2,77 (1H, m), 2,99-3,13 (1H, m), 3,24 (4H, q, J = 7,0 Hz), 3,96-4,03 (1H, m), 4,49-4,58 (1H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 120-2

10

N,N-dietil-4-(4-piperidinilmetil)bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 120-1 utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo de referencia 118-3.

15

Rendimiento 78 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,13 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,66-1,30 (2H, m), 1,59-1,72 (3H, m), 2,48-2,63 (5H, m), 3,06-3,12 (2H, m), 3,24 (4H, q, J = 7,0 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,4 Hz)

20

Ejemplo de referencia 121-1

4-[4-(1-piperidinilsulfonil)bencil]-1-(trifluoroacetil)piperidina

25

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de piperidina utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo de referencia 118-2.

Rendimiento 95 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,16-2,09 (11H, m), 2,65 (2H, d, J = 7,4 Hz) 2,67-2,78 (1H, m), 2,90-3,14 (5H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,50-4,59 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,8 Hz)

5 Ejemplo de referencia 121-2

1-([4-(4-piperidinilmetil)fenil]sulfonil)piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto
10 que figura en el título del Ejemplo de referencia 12 1-1 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 118-3. Rendimiento 71 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,74 (10H, m), 2,21 (2H, s), 2,50 2,62 (4H, m), 2,89-3,11 (6H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,4 Hz)

15 Ejemplo de referencia 122-1

4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)bencil]-1-(trifluoroacetil)piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de pirrolidina
20 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 118-2. Rendimiento 89 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,16-1,37 (2H, m), 1,73-2,00 (7H, m), 2,65 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,71-2,77 (1H, m), 3,00-3,14 (1H, m), 3,22-3,29 (4H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,50-4,59 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,2 Hz)

25

Ejemplo de referencia 122-2

4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)bencil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 122-1 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 118-3. Rendimiento 88 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,19-1,38 (2H, m), 1,54-1,87 (8H, m), 2,54-2,76 (4H, m), 3,12-3,25 (6H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,4Hz)

Ejemplo de referencia 123-1

- 10 4-(4-metoxycarbonilbencil)piperidin-1-carboxilato de butilo terciario

Una mezcla de metil 4-(bromometil)benzoato (25 g, 109 mmol) y fosfita de trietilo (24,3 ml, 142 mmol) se agitó a 150° C durante 24 h. La mezcla resultante se purificó por destilación (165-172° C, 1 mm Hg) para
15 obtener 4-(metoxycarbonil)bencilfosfonato de dietilo (21,5 g, 69 %). A una mezcla de 4-(metoxycarbonil)bencilfosfonato de dietilo (20,5 g, 71,5 mmol), 15-corona-5 (1,4 ml, 7,1 mmol) y THF (120 ml) se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 2,9 g, 71,5 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 0,5 h. Una solución de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de butilo terciario (11,9
20 g, 59,6 mmol) en THF (45 ml) se agregó por goteo a la mezcla resultante durante un período de 10 min a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla resultante se vertió en agua helada (200 ml) y todo se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Los extractos se lavaron sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (100 ml), una solución
25 saturada de cloruro de sodio (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 200 g, acetato de etilo/hexano=1/10) seguido de recristalización a partir de hexano para obtener

- tert-butil 4-(4-metoxycarbonilbenciliden)piperidin-1-carboxilato (6,9 g, 35 %) como un polvo cristalino incoloro. Una mezcla de 4-(4-metoxycarbonilbenciliden)piperidin-1-carboxilato de butilo terciario (6 g, 18 mmol) en metanol (150 ml) se hidrogenó sobre 10 % paladio sobre carbono
- 5 (50 % mojado, 1 g) durante 5 h a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 90 g, acetato de etilo/hexano=1/10) para obtener el compuesto que figura en el título (6,1 g, 100 %) como un aceite de color amarillo pálido.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,42 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,55-1,77 (3H, m), 2,59 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,57-2,69 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,04-4,18 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 123-2

15

Ácido 4-{[1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil}benzoico

- Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 123-1 (3 g, 9 mmol), etanol (30 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1
- 20 N (14 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 100 g, acetato de etilo/metanol=10/1) para obtener el compuesto que figura en el título (2,9 g, 99 %) como un polvo cristalino incoloro.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,08-1,26 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,57-1,77 (3H, m), 1,26-
- 25 2,70 (2H, m), 2,61 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,05-4,11 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 123-3

4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

1-hidroxi-1H-benzotriazol (3,6 g, 27 mmol), cloruro de amonio (1,9 g,
5 35,1 mmol), trietilamina (4,9 ml, 35,1 ml) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-
dimetilaminopropil)carbodiimida (6,7 g, 35,1 mmol) se agregaron a una
solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 123-
2 (8,6 g, 22,7 mmol) en DMF (160 ml) a 0° C y la mezcla resultante se agitó a
temperatura ambiente durante 20 h. Todo se concentró al vacío. Al residuo se
10 agregó agua (200 ml) y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x
2). Los extractos se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 N (200
ml), bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (200 ml) y una solución saturada de
cloruro de sodio (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio
anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de
15 flash en columna (gel de sílice 200 g, acetato de etilo/hexano=1/1 a 3/1)
seguido de recristalización a partir de hexano para obtener el compuesto que
figura en el título (8,1 g, 94 %) como un polvo cristalino incoloro.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,25 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,56-1,76 (3H, m), 2,59
(2H, d, J = 2,0 Hz), 2,57-2,69 (2H, m), 4,04-4,10 (2H, m), 5,50-6,20 (2H, br),
20 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 123-4

Clorhidrato de 4-(4-piperidinilmetil)benzamida

25

Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (120 ml)
se agregó a una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de
referencia 123-3 (8,1 g, 25,4 mmol) en metanol (120 ml) y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 3 h. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de isopropanol-acetato de etilo (1/1, 20 ml) para obtener el compuesto que figura en el título (5,97 g, 73 %) como un polvo cristalino incoloro.

- 5 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,25-1,56 (2H, m), 1,82-2,01 (3H, m), 2,68 (2H, d, J 6,8 Hz), 2,88-3,01 (2H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 7,31 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 124-1

10

4-{4-[(dimetilamino)carbonil]bencil}-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

- 15 El compuesto que figura en el título se preparó a partir de clorhidrato de dimetilamina utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 123-3. Rendimiento 98 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,30 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,58-1,70 (3H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,63-2,69 (2H, m), 3,00 (3H, brs), 3,10 (3H, brs), 4,04-4,18 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz)

20

Ejemplo de referencia 124-2

N,N-dimetil-4-(4-piperidinilmetil)benzamida

- 25 Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (20 ml) se agregó a una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 124-1 (367 mg, 1,06 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución resultante se concentró

al vacío. A una solución de este residuo en agua (20 ml) se agregó hidróxido de sodio acuoso 1 N (5 ml) a 0° C. La solución resultante se diluyó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). Todo se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío para obtener el compuesto que figura en el título (88,4 mg, 34 %) como un polvo amorfo amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,09-1,26 (2H, m), 1,59-1,65 (3H, m), 1,80-2,00 (1H, m), 2,49-2,60 (4H, m), 3,01-3,09 (8H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 125-1

N-isopropil-N-metil-4-{{1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil]metil}bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de isopropilmetilamina utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 118-2. Rendimiento 99 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,98 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,09-1,36 (2H, m), 1,71-1,93 (3H, m), 2,64 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,68-2,77 (1H, m), 2,72 (3H, s), 2,99-3,14 (1H, m), 3,96-4,03 (1H, m), 4,22 (1H, septeto, J = 7,0 Hz), 4,48-4,58 (1H, m), 7,27 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 125-2

N-isopropil-N-metil-4-(4 piperidinilmetil)bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 125-1 utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo de referencia 118-3. Rendimiento 30 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,99 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,60-1,90 (6H, m), 2,67 (2H, d, J = 5,0 Hz), 2,71 (3H, s), 2,73-2,85 (2H, m), 3,42-3,49 (2H, m), 4,22 (1H, septeto, J = 7,0 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 126-1

10 4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-N-isopropilbencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de isopropilamina utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo de referencia 116 1. Rendimiento 88 %.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,09 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,10-1,30 (2H, m), 1,64-1,94 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,40-2,56 (1H, m), 2,62 (2H, dd, J = 7,0 Hz, 2,2 Hz), 2,89-3,06 (1H, m), 3,39-3,52 (1H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz)

20 Ejemplo de referencia 126-2

Clorhidrato de N-isopropil-4-(4-piperidinilmetil)bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 126-1 utilizando un procedimiento similar al descripto para el Ejemplo de referencia 83-2. Rendimiento 62

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,01 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,42-1,56 (2H, m), 1,82-2,01 (3H, m), 2,72 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,89-3,04 (2H, m), 3,27-3,40 (3H, m), 7,40 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,79 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)

5 Ejemplo de referencia 127-1

4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-N-(4-fluorofenil)bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de 4-fluoroanilina utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 116-1. Rendimiento 81 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,03-1,30 (2H, m), 1,58-1,81 (3H, m), 2,09 (3H, s), 2,41-2,54 (1H, m), 2,58 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,90-3,05 (1H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 4,56-4,64 (1H, m), 6,89-7,11 (4H, m), 7,10 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,30 (1H, brs), 7,66 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)

Ejemplo de referencia 127-2

Clorhidrato de N-(4-fluorofenil)-4-(4 piperidinilmetil)bencensulfonamida

20

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 127-1 utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 83-2. Rendimiento 100 %.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,21-1,50 (2H, m), 1,76-1,99 (3H, m), 2,65 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,86-2,97 (2H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 6,89-7,09 (2H, m), 7,23-7,34 (3H, m), 7,40-7,49 (1H, m), 7,60-7,77 (2H, m)

Ejemplo de referencia 128-1

N-metoxi-N-metil-4-{[1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil]metil}bencensulfonamida

5

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de O,N-dimetilhidroxiamina utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo de referencia 118-2. Rendimiento 97 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,17-1,43 (2H, m), 1,73-1,95 (3H, m), 2,67 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,72-2,77 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,97-3,14 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,97-4,04 (1H, m), 4,51-4,59 (1H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz)

10

Ejemplo de referencia 128-2

15

N-metoxi-N-metil-4-(4 piperidinilmetil)bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 128-1 utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo de referencia 118-3. Rendimiento 99 %.

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,30 (2H, m), 1,50-1,96 (4H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 2,62 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,78 (3H, s), 3,05-3,11 (2H, m), 3,82 (3H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz)

25 Ejemplo de referencia 129-1

4-{4-[(metilamino)carbonil]bencil}-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de clorhidrato de metilamina utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo de referencia 123-3. Rendimiento 86 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,04-1,25 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,56-1,79 (3H, m), 2,57
5 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,63-2,69 (2H, m), 3,01 (3H, d, J = 4,8 Hz), 4,04-4,10 (2H, m), 6,14 (1H, brs), 7,19 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 129-2

10 Clorhidrato de N-metil-4-(4-piperidinilmetil)benzamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 129-1 utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo de referencia 123-4. Rendimiento 100 %.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,30-1,60 (2H, m), 1,82-2,00 (3H, m), 2,68 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,88-2,99 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,29-3,39 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 130-1

20

4-{4-[(tert-butilamino)carbonil]bencil}-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

1-hidroxi-1H-benzotriazol (169 mg, 1,25 mmol), butilamina terciaria
25 (0,171 ml, 1,63 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (312 mg, 1,63 mmol) se agregaron a una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 123-2 (400 mg, 1,25 mmol) en DMF (6 ml) a 0° C y la mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y todo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 N (20 ml), bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (20 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). La
5 capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto que figura en el título (419 mg, 89 %) como un polvo cristalino incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,26 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,55-1,80 (3H, m), 2,57 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,62-2,69 (2H, m), 4,04-4,11 (2H, m), 5,91
10 (1H, brs), 7,18 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 130-2

Clorhidrato de N-(tert-butil)-4-(4-piperidinilmetil)benzamida

15

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 130-1 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 123-4. Rendimiento 100 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,32-1,4 5 (2H, m), 1,4 5 (9H, s), 1,82-2,00 (3H, m),
20 2,67 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,86-3,00 (2H, m), 3,29-3,39 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 131-1

25 4-[4-(4-morfolinilcarbonil)bencil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de morfolina utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 130-1.

Rendimiento 87 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,04-1,25 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,57-1,76 (3H, m), 2,56
5 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,89-2,9 (2H, m), 3,40-3,80 (8H, m), 4,04-4,10 (2H, m),
7,18 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 131-2

10 Clorhidrato de 4-[4-(4-piperidinilmetil)benzoil]morfolina

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 131-1 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 123-4. Rendimiento 100 %.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,37-1,54 (2H, m), 1,83-2,01 (3H, m), 2,67 (2H, d, J =
7,0 Hz), 2,87-3,01 (2H, m), 3,32-3,89 (10H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,38
(2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 132-1

20

4-[4-(1-pirrolidinilcarbonil)bencil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de pirrolidina utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 130-1.

25 Rendimiento 88 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,03-1,25 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,57-1,76 (3H, m), 1,84-
2,05 (4H, m), 2,55 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,63-2,69 (2H, m), 3,45 (2H, t, J = 6,2

Hz), 3,64 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,04-4,10 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 132-2

5

Clorhidrato de 4-[4-(1-pirrolidinilcarbonyl)bencil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 132-1 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 123-4. Rendimiento 100 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,34-1,54 (2H, m), 1,84-2,04 (7H, m), 2,68 (2H, d, J 7,0 Hz), 2,87-3,00 (2H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 3,48 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,61 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,0 Hz)

15 Ejemplo de referencia 133-1

4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-N-(5-metil-3-isoxazolil)bencensulfonamida

2-amino-5-metil-3-isoxazol (623 mg, 6,35 mmol) y piridina (0,77 ml, 9,52 mmol) se agregaron a una solución de cloruro de 4-(1-acetilpiperidin-4-ilmetil)bencensulfonilo (1 g, 3,17 mmol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla resultante se agregó agua (20 ml). Todo se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 0,5 N (20 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 25 g, acetato de etilo/hexano=3/1 a acetato

de etilo) seguido de cristalización a partir de éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (815 mg, 68 %) como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,30 (2H, m), 1,62-1,78 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,42-2,62 (3H, m), 2,90-3,04 (1H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 4,58-4,63 (1H, m); 6,25 (1H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,37 (1H, br)

Ejemplo de referencia 133-2

10 Clorhidrato de N-(5-metil-3-isoxazolil)-4-(4 piperidinilmetil)bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 133-1 utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 83-2. Rendimiento 88 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,30-1,54 (2H, m), 1,80-2,01 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,69 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,87-3,03 (2H, m), 3,31-3,38 (2H, m), 6,14 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz)

20

Ejemplo de referencia 134-1

4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

25 Una solución de azodicarboxilato dietílico en tolueno (6,76 ml, 14,9 mmol) se agregó por goteo a una mezcla de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de butilo terciario (2 g, 9,94 mmol), 4-(metilsulfanil)fenol (2,8 g, 20 mmol), trifenilfosfina (3,9 g, 15 mmol) y THF (20 ml) durante un período de 0,5 h a

0° C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (20 ml) y todo se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1 N (20 ml), ácido clorhídrico 0,5 N (20 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 25 g, acetato de etilo/hexano=1/20 a 1/10) para obtener el compuesto que figura en el título (1,8 g, 52 %) como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,65-1,97 (4H, m), 2,44 (3H, s), 3,26-3,39 (2H, m), 3,63-3,79 (2H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz)

Ejemplo de referencia 134-2

15 Clorhidrato de 4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 134-1 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 123-4. Rendimiento 91 %.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,05-2,36 (4H, m), 2,45 (3H, s), 3,26-3,45 (4H, m), 4,58-4,70 (1H, m), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,40-9,90 (2H, br)

Ejemplo de referencia 135-1

25

4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

Ácido m-cloroperoxibenzoico (65 %, 2,19 g, 8,25 mmol) se agregó a una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 134-1 (1,4 g, 3,93 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 ° C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla resultante se diluyó en bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (20 ml) y todo se extrajo con diclorometano (20 ml). El extracto se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (20 ml) y cloruro de sodio saturado (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 25 g, acetato de etilo/hexano=1/5 a 1/1) para obtener el compuesto que figura en el título (1,3 g, 95 %) como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,67-2,05 (4H, m), 3,04 (3H, s), 3,32-3,44 (2H, m), 3,63-3,76 (2H, m), 4,54-4,65 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz)

15

Ejemplo de referencia 135-2

Clorhidrato de 4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 135-1 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 123-4. Rendimiento 95 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,97-2,31 (4H, m), 3,09 (3H, s), 3,19-3,48 (5H, m), 7,22 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz)

25

Ejemplo de referencia 136-1

N-(tert-butil)-4-[[1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil]metil]bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir de butilamina terciaria utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo de referencia 118-2. Rendimiento 100 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,14-1,34 (2H, m), 1,23 (9H, s), 1,72-1,90 (3H, m), 2,63 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,71-2,77 (1H, m), 2,93-3,12 (1H, m), 3,96-4,07 (1H, m), 4,42-4,58 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 136-2

10

Clorhidrato de N-(tert-butil)-4-(4-piperidinilmetil)bencensulfonamida

- Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 136-1 (1 g, 2,5 mmol), carbonato de potasio acuoso 1 M (10 ml) y metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. Al residuo se agregó diclorometano (20 ml) y carbonato de potasio (2 g) y la mezcla se agitó a 1 h. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (20 ml) se agregó a una solución del residuo en metanol (15 ml) y todo se concentró al vacío para obtener el compuesto que figura en el título (880 mg, 100 %) como un aceite de color amarillo pálido.

- 20 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,17 (9H, s), 1,36-1,53 (2H, m), 1,82-1,99 (3H, m), 2,71 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,88-3,08 (2H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz)
- 25

Ejemplo de referencia 137-1

1-acetil-4-[4-(etilsulfonil)bencil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 86-1 a partir de
5 ácido 2-bromopropiónico. Rendimiento 61 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,30 (2H, m), 1,29 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,60-1,92 (3H, m), 2,09 (3H, s), 2,40-2,60 (1H, m), 2,65 (2H, dd, J=2,0, 7,4 Hz), 2,90-3,05 (1H, m), 3,12 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,72-3,88 (1H, m), 4,55-4,70 (1H, m), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,4 Hz).

10

Ejemplo de referencia 137-2

4-[4-(etilsulfonil)bencil]piperidina

15 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 143-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 137-1. Rendimiento 69 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,30 (2H, m), 1,28 (3H, t, J=5,4 Hz), 1,55-1,78 (3H, m), 2,45-2,65 (4H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,11 (2H, q, J=5,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,4 Hz).

20

Ejemplo de referencia 138-1

25 1-acetil-4-[4-(propilsulfonil)bencil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 86-1 a partir del ácido 2-bromobutírico. Rendimiento 41 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,01 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,10-1,30 (2H, m), 1,60-1,90 (5H, m), 2,08 (3H, s), 2,40-2,60 (1H, m), 2,62-2,70 (2H, dd, J=2,2, 6,8 Hz), 2,90-3,15 (3H, m), 3,75-3,95 (1H, m), 4,57-4,70 (1H, m), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 138-2

10

4-[4-(propilsulfonil)bencil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 143-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 138-1. Rendimiento 93 %.

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,60-1,90 (7H, m), 2,65-2,85 (4H, m), 3,00-3,13 (2H, m), 3,37-3,50 (2H, m), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz).

20

Ejemplo de referencia 139-1

1-acetil-4-[4-(butilsulfonil)bencil]piperidina

25

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 86-1 a partir de ácido 2-bromovalérico. Rendimiento 25 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,05-1,50 (4H, m), 1,60-1,93 (5H, m), 2,08 (3H, s), 2,39-2,58 (1H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,90-3,14 (3H, m), 3,72-3,87 (1H, m), 4,55-4,69 (1H, m), 7,33 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,2 Hz).

5

Ejemplo de referencia 139-2

4-[4-(butilsulfonil)bencil]piperidina

10 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 143-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 139-1. Rendimiento: 74 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,05-1,47 (4H, m), 1,52-1,80 (5H, m), 2,45-2,65 (4H, m), 2,98-3,05 (4H, m), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,4 Hz).

15

Ejemplo de referencia 140-1

20 1-acetil-4-(4-mercaptobencil)piperidina

Al ácido clorosulfónico (3,1 ml) se agregó una solución de 1-acetil-4-bencilpiperidina (2,0 g) en cloroformo (5 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener 1-acetil-4-(4-clorosulfonil)bencilpiperidina (1,87 g). A una solución de ácido sulfónico concentrado (6,6 ml) en agua (36 ml) se agregó lentamente el compuesto

25

anterior (3 g) a 0° C. Zn en polvo (6,33 g) se agregó a la mezcla en porciones a temperatura ambiente. Todo se calentó a 60° C durante 6 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron agua (40 ml) y diclorometano (80 ml) a la mezcla y se filtró el precipitado. La capa acuosa separada se
 5 extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto que figura en el título (2,22 g, 8,92 mmol, 94 %) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00-1,25 (2H, m), 1,60-2,00 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,38-2,57 (3H, m), 2,88-3,03 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,72-3,83 (1H, m), 4,55-4,65
 10 (1H, m), 7,01 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 140-2

1-acetil-4-[4-(isopropilsulfanil)bencil]piperidina

15

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 143-1 a partir de yoduro de isopropilo. Rendimiento 77 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,02-1,30 (2H, m), 1,29 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,60-1,82
 20 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,40-2,58 (3H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,25-3,42 (1H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 7,06 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 140-3

25

1-acetil-4-[4-(isopropilsulfonil)bencil]piperidina

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 140-2 (1,06 g) en diclorometano (30 ml) se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (1,89 g) a 0° C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml). La
5 capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio al 5 % /bicarbonato de sodio saturado (20 ml/20 ml, dos veces), bicarbonato de sodio saturado y salmuera (cada uno 20 ml). Se secó sobre MgSO₄, el solvente se eliminó al vacío para obtener un producto crudo, que se sometió a cromatografía. La elución con acetato de etilo/metanol=10/1 dio como resultado el compuesto que figura en
10 el título (1,12 g, 3,47 mmol, 95 %) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,03-1,40 (2H, m), 1,29 (6H, d, J=6,8 Hz), 1,53-2,00 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,40-2,70 (3H, m), 2,82-3,05 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,55-4,70 (1H, m), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,80 (2H, d, J=8,2 Hz).

15

Ejemplo de referencia 140-4

4-[4-(isopropilsulfonil)bencil]piperidina

20 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 143-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 140-3. Rendimiento 86 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,07-1,25 (2H, m), 1,30 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,55-1,78
25 (3H, m), 2,55 (2H, ddd, J=2,6, 12,0, 12,0 Hz), 2,62 (2H, d, J=6,8 Hz), 3,00-3,30 (3H, m), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,78 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 141-1

1-acetil-4-[4-(ciclopentilsulfanil)bencil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
5 procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 143-1 a partir
de bromuro de ciclopentilo. Rendimiento 62 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00-1,25 (2H, m), 1,50-1,88 (9H, m), 1,92-2,10 (2H,
m), 2,07 (3H, s), 2,40-2,58 (3H, m), 2,88-3,05 (1H, m), 3,48-3,63 (1H, m),
3,70-3,83 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 7,04 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,29 (2H, d,
10 J=8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 141-2

1-acetil-4-[4-(ciclopentilsulfonil)bencil]piperidina

15

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 140-3 a partir
del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 141-1.
Rendimiento 95 %.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,30 (2H, m), 1,53-2,18 (12H, m), 2,08 (3H, s),
2,39-2,56 (1H, m), 2,64 (1H, dd, J=2,8,7,2 Hz), 2,90-3,05 (1H, m), 3,40-3,58
(1H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,55-4,68 (1H, m), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,82
(2H, d, J=8,2 Hz).

25 Ejemplo de referencia 141-3

4-[4-(ciclopentilsulfonil)bencil]piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 143-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 141-2. Rendimiento 86 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,19 (2H, m), 1,43-2,18 (11H, m), 2,45-2,63 (2H, m), 2,62 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,99-3,11 (2H, m), 3,39-3,58 (1H, m), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,2 Hz).

Ejemplo de referencia 142-1

10

1-acetil-4-[4-(isobutilsulfanil)bencil]piperidina

- El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 14 3-1 a partir de yoduro de isobutilo. Rendimiento 80 %.

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,03 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,05-1,25 (2H, m), 1,40-2,00 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,38-2,58 (3H, m), 2,79 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,88-3,05 (1H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 7,04 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,0 Hz).

20

Ejemplo de referencia 142-2

1-acetil-4-[4-(isobutilsulfonil)bencil]piperidina

- 25 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 140-3 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 142-1. Rendimiento 96 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,07 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,10-1,30 (2H, m), 1,60-1,90 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,15-2,37 (1H, m), 2,40-2,58 (1H, m), 2,65 (2H, d, J=2,2, 7,0 Hz), 2,90-3,05 (1H, m), 2,99 (2H, d, J=6,2 Hz), 3,74-3,85 (1H, m), 4,55-4,69 (1H, m), 7,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,4 Hz).

5

Ejemplo de referencia 142-3

4-[4-(isobutilsulfonil)bencil]piperidina

10 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 143-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 142-2. Rendimiento 85 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,06 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,08-1,32 (2H, m), 1,55-1,75 (3H, m), 2,03 (1H, brs), 2,15-2,35 (1H, m), 2,47 2,64 (2H, m), 2,62 (1H, d, J=6,6 Hz), 2,99 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,00-3,14 (2H, m), 7,33 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,2 Hz).

Ejemplo de referencia 143-1

20

1-acetil-4-[4-(metilsulfanil)bencil]piperidina

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 140-1 (2,22 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se
25 agregó yoduro de metilo (0,72 ml), seguido de carbonato de potasio (2,4 g). Luego de 15 horas, se agregó agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un producto crudo. La cromatografía en gel de sílice

(elución; acetato de etilo) dio como resultado el compuesto que figura en el título (2,03 g, 7,72 mmol, 87 %) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00-1,25 (2H, m), 1,60-1,75 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,40-2,57 (3H, m), 2,47 (3H, s), 2,88-3,03 (1H, m), 3,71-3,84 (1H, m), 4,54-
5 4,65 (1H, m), 7,06 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 143-2

4-[4-(metilsulfanil)bencil]piperidina

10

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 143-1 (1,98 g) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Luego de enfriar a 0° C, se agregó hidróxido de sodio 8 N (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (40 ml, dos
15 veces). Los extractos combinados se secaron sobre carbonato de potasio. El solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto que figura en el título (1,21 g, 5,48 mmol, 73 %) como una aguja incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,34 (2H, m), 1,52-1,72 (3H, m), 2,47 (3H, s), 2,47-2,67 (4H, m), 3,02-3,15 (2H, m), 7,06 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J=8,5 Hz).

20

Ejemplo de referencia 144-1

4-(4-fenilsulfanil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

25

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 58-1 (20,6 g), tiofenol (9 ml) y carbonato de potasio (13,3 g) en N, N-dimetilformamida (300 ml) se calentó a 45° C durante 15 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se separó en acetato de etilo y agua (cada uno

200 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio 0,5 N (100 ml, dos veces) y salmuera (100 ml). Se secaron sobre MgSO_4 , el solvente se eliminó al vacío para obtener un producto crudo, que se sometió a cromatografía. La elución con acetato de etilo/hexano=1/5 dio como resultado el compuesto que figura en el título (21,9 g, 74,7 mmol, 100 %) como a un aceite de color amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,48-1,63 (2H, m), 1,84-2,00 (2H, m), 2,83-3,00 (2H, m), 3,21 (1H, tt, $J=4,0, 8,2$ Hz), 3,85-4,04 (2H, m), 7,24-7,36 (3H, m), 7,38-7,45 (2H, m).

Ejemplo de referencia 144-2

Clorhidrato de 4-(fenilsulfanil)piperidina

15

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 144-1 (21,9 g) en metanol (100 ml) se agregó por goteo cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (55 ml). Luego de 2 horas, se agregó acetato de etilo (100 ml) y el solvente orgánico se eliminó al vacío para obtener un polvo incoloro, que se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto que figura en el título (12,3 g, 53,5 mmol, 72 %).

20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,70-1,87 (2H, m), 2,03-2,27 (2H, m), 2,97-3,15 (2H, m), 3,25-3,53 (3H, m), 7,25-7,53 (5H, m).

25 Ejemplo de referencia 144-3

4-(fenilsulfanil)-1-(trifluoroacetil)piperidina

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 144-2 (6,55 g) en agua (15 ml) se agregó por goteo hidróxido de sodio 8 N y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se extrajo con diclorometano (80 ml) y el extracto se secó sobre carbonato de potasio y se concentró para obtener amina (5,62 g,) como un aceite incoloro.

5 A una solución agitada de la amina anterior (5,62 g) y trietilamina (8,1 ml) en diclorometano (80 ml) se agregó por goteo anhídrido trifluoroacético (6,2 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla y todo se extrajo con

10 diclorometano. El extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un producto crudo. La cromatografía en gel de sílice con elución de hexano /acetato de etilo=3/1 dio como resultado el compuesto que figura en el título (8,39 g, 28,9 mmol, 100 %) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,53-1,75 (2H, m), 1,97-2,12 (2H, m), 3,10-3,42 (3H, m), 3,85-4,01 (1H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 7,25-7,47 (5H, m).

15

Ejemplo de referencia 144-4

4-[4-(clorosulfonil)fenilsulfanil]-1-(trifluoroacetil)piperidina

20

Al ácido clorosulfónico (9,7 ml) se agregó por goteo una solución del Ejemplo de referencia 144-3 (8,39 g) en diclorometano (150 ml) a 0° C. Luego de 1 hora, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo picado (200

25 ml) y todo se agitó durante 20 min. La capa acuosa separada se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (dos veces) y salmuera. Secado sobre MgSO₄, el solvente se eliminó al vacío para obtener un producto crudo, que se sometió a

cromatografía. La elución con acetato de etilo/hexano=1/3 dio como resultado el compuesto que figura en el título (7,73 g, 19,9 mmol, 69 %) como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,65-1,87 (2H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 3,25-3,43 (2H, m), 3,60-3,77 (1H, m), 3,89-4,04 (1H, m), 4,15-4,31 (1H, m), 7,49 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,95 (2H, d, J=8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 144-5

10 N,N-dimetil-4-[[1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil]sulfanil} bencensulfonamida

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 144-4 (2,02 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se agregó dimetilamina al 50 % (1,18 ml). Luego de 10 min, se agregó ácido clorhídrico 1 N (10 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un producto crudo. La cromatografía en gel de sílice con elución de acetato de etilo/hexano=1/1 dio como resultado el compuesto que figura en el título (1,98 g, 5,00 mmol, 96 %) como un aceite incoloro.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,62-1,82 (2H, m), 2,05-2,21 (2H, m), 2,72 (6H, s), 3,21-3,48 (2H, m), 3,52-3,65 (1H, m), 3,88-4,03 (1H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 7,59 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,71 (2H, d, J=8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 144-6

25

N,N-dimetil-4-[[1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil]sulfonil} bencensulfonamida

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 144-5 (1,98 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) y acetonitrilo (15 ml) se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (2,16 g) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se agregó tiosulfato de sodio al 5 % y bicarbonato de sodio saturado (cada uno 15 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml). El extracto se lavó con tiosulfato de sodio al 5 % y bicarbonato de sodio saturado (15 ml + 15 ml), bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y salmuera (30 ml). Secado sobre MgSO_4 , el solvente se eliminó al vacío para obtener un polvo incoloro, el cual se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto que figura en el título (1,17 g, 2,73 mmol, 55 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1,40-1,65 (2H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,68 (6H, s), 2,80-3,00 (1H, m), 3,10-3,30 (1H, m), 3,70-4,05 (2H, m), 4,30-4,45 (1H, m), 8,04 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,12 (2H, d, $J=8,6$ Hz).

15 Ejemplo de referencia 144-7

N,N-dimetil-4-(4-piperidinilsulfonil)bencensulfonamida

A una suspensión agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 144-6 (1,17 g) en metanol (16 ml) se agregó carbonato de potasio 1 M (8 ml). Luego de 4 horas, el solvente orgánico se eliminó al vacío y se agregó salmuera (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml, dos veces). Los extractos combinados se secaron sobre carbonato de potasio y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (0,683 g, 2,06 mmol, 75 %) como un polvo incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40-2,20 (4H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,79 (6H, s), 3,00-3,35 (3H, m), 7,93-8,10 (4H, m).

Ejemplo de referencia 145-1

N-metoxi-N-metil-4-{[1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil]sulfanil}
bencensulfonamida

5

A una solución agitada de N,O-dimetilhidroxiamina (0,835 g) y trietilamina (1,3 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 144-4 (1,66 g) en tetrahidrofurano (10 ml). Luego de 2 horas, se agregaron N,O-
10 dimetilhidroxiamina (0,4 g) y diisopropiletilamina (0,82 ml). Luego de 14 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un producto crudo, el cual se sometió a una cromatografía. La elución con hexano/cloroformo/acetato de etilo=2/2/1 dio como resultado el
15 compuesto que figura en el título (1,65 g, 4,00 mmol, 94 %) como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62-1,85 (2H, m), 2,05-2,22 (2H, m), 2,79 (3H, s), 3,22-3,50 (2H, m), 3,54-3,70 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,85-4,05 (1H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,79 (2H, d, J=8,4 Hz).

20

Ejemplo de referencia 145-2

N-metoxi-N-metil-4-{[1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil]sulfonil}
bencensulfonamida

25

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-6 a partir

del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 145-1.
Rendimiento 90 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,70-1,95 (2H, m), 2,02-2,21 (2H, m), 2,73-2,90 (1H, m), 2,83 (3H, s), 3,08-3,35 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,09-4,23 (1H, m), 4,58-
5 4,73 (1H, m), 8,03-8,15 (4H, m).

Ejemplo de referencia 145-3

N-metoxi-N-metil-4-(4-piperidinilsulfonil)bencensulfonamida

10

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-7 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 145-2.
Rendimiento 100 %.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,63 (2H, ddd, J=4,0, 12,2, 12,2 Hz), 1,82-2,05 (2H, m), 2,58 (2H, ddd, J=2,4, 12,7, 12,7 Hz), 2,82 (3H, s), 3,00-3,28 (3H, m), 3,85 (3H, s), 8,07 (4H, s).

Ejemplo de referencia 146-1

20

N,N-dietil-4-[[1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil]sulfanil] bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-5 a partir
25 de dietilamina. Rendimiento 100 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,14 (6H, t, J=6,8 Hz), 1,60-1,80 (2H, m), 2,05-2,20 (2H, m), 3,25 (4H, q, J=6,8 Hz), 3,25-3,65 (3H, m), 3,87-4,03 (1H, m), 4,14-4,30 (1H, m), 7,45 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J=8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 146-2

N,N-dietil-4-{{1-(trifluoroacetil)-4-piperidinil}sulfonil} bencensulfonamida

5

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-6 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 146-1. Rendimiento 87 %.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,56 (6H, t, J=7,2 Hz), 1,65-1,90 (2H, m), 2,05-2,20 (2H, m), 2,71-2,90 (1H, m), 3,07-3,25 (2H, m), 3,30 (4H, q, J=7,2 Hz), 4,07-4,23 (1H, m), 4,57-4,72 (1H, m), 7,97-8,08 (4H, m).

Ejemplo de referencia 146-3

15

N,N-dietil-4-(4-piperidinilsulfonil)bencensulfonamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-7 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 146-2. Rendimiento 100 %.

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,16 (6H, t, J=7,4 Hz), 1,50-1,70 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,57 (2H, ddd, J=2,2, 12,4, 12,4 Hz), 2,97-3,25 (3H, m), 3,29 (4H, q, J=7,4 Hz), 8,01 (4H, s).

25

Ejemplo de referencia 147-1

4-{{4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil}sulfanil}-1-(trifluoroacetil)piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-5 a partir de pirrolidina. Rendimiento 100 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,60-1,83 (6H, m), 2,04-2,20 (2H, m), 3,19-3,48 (6H, m), 3,50-3,64 (1H, m), 3,88-4,02 (1H, m), 4,17-4,30 (1H, m), 7,47 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,76 (2H, d, J=8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 147-2

10

4-{{[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]sulfonil}-1-(trifluoroacetil)piperidina

- El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-6 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 147-1. Rendimiento 91 %.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,75-1,92 (6H, m), 2,05-2,21 (2H, m), 2,72-2,90 (1H, m), 3,06-3,35 (6H, m), 4,07-4,23 (1H, m), 4,58-4,72 (1H, m), 8,05 (4H, s).

20 Ejemplo de referencia 147-3

4-{{[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]sulfonil}piperidina

- Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 147-2 (1,07 g) y carbonato de potasio 1 M (10 ml) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó a 50° C durante 1,5 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó salmuera (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (60 ml, dos veces). Los extractos orgánicos

combinados se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron para obtener el compuesto que figura en el título (0,937 g, 2,62 mmol, 100 %) como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,53-1,70 (2H, m), 1,80-1,88 (4H, m), 1,94-2,17 (2H, m); 2,58 (2H, ddd, J=2,2, 12,6, 12,6 Hz), 3,00-3,35 (7H, m), 8,03 (4H, s).

Ejemplo de referencia 148-1

4-[(4-nitrofenil)sulfanil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

10

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-1 a partir de 4-nitrotiofenol. Rendimiento 55 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 1,50-1,73 (2H, m), 1,96-2,10 (2H, m), 3,05 (2H, dd, J=3,2, 10,7, 13,6 Hz), 3,42-3,57 (1H, m), 3,90-4,10 (2H, m), 7,41 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,15 (2H, d, J=9,2 Hz).

Ejemplo de referencia 148-2

20 4-[(4-aminofenil)sulfanil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 148-1 (13,9 g), hidrazina monohidrato (8 ml), carbono activado (2,65 g) y hexahidrato de tiocloruro de hierro (1,11 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y el filtrado se concentró para obtener un producto crudo, el cual se sometió a cromatografía. La elución con

hexano/acetato de etilo=3/2 dio como resultado el compuesto que figura en el título (11 g, 35,7 mmol, 87 %) como un polvo amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,65 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,78-1,93 (2H, m), 2,73-3,01 (3H, m), 3,75 (2H, brs), 3,90-4,05 (2H, m), 6,62 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 148-3

4-{{[4-(metilsulfonilamino)fenil]sulfanil}-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 148-2 (3,46 g) y cloruro de metansulfonilo (0,92 ml) en tetrahidrofurano se agregó trietilamina (1,7 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N y salmuera (cada uno 20 ml). El solvente se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un producto crudo. La cromatografía en gel de sílice con elución de hexano/acetato de etilo=3/ 1 dio como resultado el compuesto que figura en el título (4,61 g, 11,9 mmol, 100 %) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,65 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,82-1,98 (2H, m), 2,91 (2H, ddd, J=2,8, 10,8, 13,6 Hz), 3,04 (3H, s), 3,15 (1H, tt, J=3,6, 10,8 Hz), 3,90-4,05 (2H, m), 6,71 (1H, brs), 7,17 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 148-4

4-{{[4-(metilsulfonilamino)fenil]sulfonil}-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 140-3 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 148-3.

5 Rendimiento 90 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,50-1,70 (2H, m), 1,93-2,07 (2H, m), 2,57-2,76 (2H, m), 3,04 (1H, tt, J=3,8, 12,6 Hz), 3,15 (3H, s), 4,14-4,33 (2H, m), 7,37 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,45 (1H, brs), 7,83 (2H, d, J=8,8 Hz).

10 Ejemplo de referencia 148-5

4-({4-[metil (metilsulfonil)amino]fenil}sulfonil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

15 A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 148-3 (1,22 g) y yoduro de metilo (0,22 ml) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó carbonato de potasio (0,602 g). Luego de 17 horas, la mezcla se separó en acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para
20 obtener un polvo incoloro, el cual se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (1,03 g, 2,38 mmol, 82 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,49-1,77 (2H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,56-2,76 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,95-3,15 (1H, m), 3,41 (3H, s), 4,17-4,37 (2H, m), 7,59 (2H, d, J=7,0 Hz), 7,88 (2H, d, J=7,0 Hz).

25

Ejemplo de referencia 148-6

Clorhidrato de 4-({4-[metil (metilsulfonil)amino]fenil}sulfanil)piperidina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 148-5.

5 Rendimiento 69 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,77-2,01 (2H, m), 2,13-2,48 (2H, m), 2,92-3,08 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,43-3,61 (3H, m), 7,73 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,93 (2H, d, J=8,8 Hz).

10 Ejemplo de referencia 149-1

4-{[(4-fluorofenil)sulfanil]metil}-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del
15 Ejemplo de referencia 91-1 (2,57 g) y 4-fluorotiofenol (1,12 ml) en 156 N,N-dimetilformamida (30 ml) se agregó carbonato de potasio (1,57 g). Luego de 26 horas, se agregó agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml + 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Luego de eliminar el solvente, el residuo se purificó
20 por cromatografía en columna de gel de sílice. La elución con acetato de etilo/hexano=1/5 dio como resultado el compuesto que figura en el título (2,63 g, 8,09 mmol, 92 %) como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-1,30 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,75-1,90 (2H, m), 2,55-2,75 (2H, m), 2,80 (2H, d, J=6,6 Hz), 4,02-4,20 (2H, m), 6,94-7,05 (2H, m),
25 7,26-7,38 (2H, m).

Ejemplo de referencia 149-2

Clorhidrato de 4-[[[(4-fluorofenil)sulfanil]metil]-1-piperidincarboxilato

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 149-1. Rendimiento 75 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,32-1,58 (2H, m), 1,63-1,90 (1H, m), 2,02-2,18 (2H, m), 2,85-3,02 (2H, m), 2,91 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,30-3,43 (2H, m), 7,00-7,13 (2H, m), 7,38-7,48 (2H, m).

10

Ejemplo de referencia 150-1

4-[[[(4-fluorofenil)sulfonil]metil]-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-6 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 149-1. Rendimiento 78 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,38 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,80-1,95 (2H, m), 2,05-2,24 (1H, m), 2,65-2,83 (2H, m), 3,01 (2H, d, J=6,2 Hz), 4,00-4,17 (2H, m), 7,21-7,32 (2H, m), 7,90-7,98 (2H, m).

Ejemplo de referencia 150-2

Clorhidrato de 4-[[[(4-fluorofenil)sulfonil]metil]-1-piperidincarboxilato

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-2 a partir

del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 150-1.
Rendimiento 75 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,47-1,71 (2H, m), 2,06-2,40 (3H, m), 3,02 (2H, ddd, J=3,0, 12,8, 12,8 Hz), 3,23-3,43 (4H, m), 7,34-7,45 (2H, m), 7,95-8,05 (2H, m).

Ejemplo de referencia 151

4-fluoro-N-(3-(4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

10

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 4-fluoroanilina. Rendimiento 79 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,95 (9H, m), 2,44 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,66 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,89-3,00 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,12 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,47-6,55 (2H, m), 6,81-6,95 (2H, m), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 152

20 3-etil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 3-etilanilina. Rendimiento 81 %.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,25-1,95 (9H, m), 2,44 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,57 (2H, q, J=6,6 Hz), 2,65 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,85-3,00 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,16 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,37-6,45 (2H, m), 6,50-6,57 (1H, m), 7,03-7,18 (1H, m), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 153

4-etil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

5

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 4-etilanilina. Rendimiento 85 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,22-1,94 (9H, m), 2,43 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,54 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,65 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,88-2,99 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,14 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,01 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz).

10

Ejemplo de referencia 154

15

4-propil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

20

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 4-propilanilina. Rendimiento 54 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,20-1,95 (11H, m), 2,43 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,47 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,65 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,87-3,00 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,14 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,53 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,99 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz).

25

Ejemplo de referencia 155

4-butil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 4-butilanilina. Rendimiento 79 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,22-1,94 (13H, m), 2,43 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,49 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,65 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,88-3,00 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,14 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,53 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,99 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,4 Hz).

10 Ejemplo de referencia 156

4-tert-butil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

- 15 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 4-tert-butilanilina. Rendimiento 70 %.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22-1,93 (9H, m), 1,28 (9H, s), 2,43 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,65 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,83-3,00 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,14 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,55 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,6 Hz),
20 7,86 (2H, d, J=8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 157

- 25 4-ciclohexil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 1 a partir de 4-

[4 159 (metilsulfonyl)bencil]piperidina y 4-ciclohexilnilina. Rendimiento 61 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,94 (19H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 2,43 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,65 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,88-2,99 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,14 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,53 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,02 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 158

10 Cloruro de 1-(metilsulfonyl)-4-piperidincarbonilo

A una suspensión agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 13-2 (51,81 g, 250 mmol) y DMF (0,194 ml, 2,50 mmol) en diclorometano (250 ml) se agregó por goteo cloruro de oxalilo (32,0 ml, 37 5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se agregó éter de petróleo (300 ml), y la mezcla se evaporó a presión reducida. Éter de petróleo (200 ml) se agregó al residuo. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo (5 x 100 ml), y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (54,54 g, 242 mmol, rendimiento 97 %).

Ejemplo de referencia 159

25 N-(3-cloropropil)-1-(metilsulfonyl)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

A una mezcla de fenilformamida (49,6 g, 410 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (75,49,490 mmol) en acetona (400 ml) se agregó CsCO₃ (156,4

g, 480 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se agregaron acetato de etilo (400 ml) y agua (150 ml) residuo y la capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre
5 MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1/0 a 10/3, v/v) para obtener 3-cloropropil (fenil)formamida (69,1 g, 350 mmol) como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 85 %. A una solución de este aceite de color amarillo pálido (36,2 g, 180 mmol) en 2-propanol (140
10 ml) se agregó HCl concentrado (25 ml) y la mezcla se agitó a 70° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó éter diisopropílico (140 ml). La mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 12 horas, que llevó a la precipitación de los cristales. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con éter
15 diisopropílico (10 ml x 2) para obtener clorhidrato de N-(3-cloropropil)anilina (13,7 g, 57 mmol) como agujas incoloras. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y se recrystalizaron a partir de éter diisopropílico-2-propanol (1/2, v/v) para obtener clorhidrato de N-(3-cloropropil)anilina (19,5 g, 81 mmol). Rendimiento: 76 %. A partir de
20 clorhidrato de N-(3-cloropropil)anilina (5,0 g, 21 mmol), utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo de referencia 57, el compuesto que figura en el título (7,0 g, 19 mmol) se obtuvo como cristales incoloros. Rendimiento: 90 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,65-1,95 (4H, m), 2,03 (2H, quin, $J=7,0$ Hz), 2,20-2,40
25 (1H, m), 2,53 (2H, dt, $J=3,0, 11,8$ Hz), 2,73 (3H, s), 3,55 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,71 (2H, dt, $J=4,0, 12,4$ Hz), 3,82 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 7,10-7,25 (2H, m), 7,40-7,55 (3H, m).

Ejemplo de referencia 160

Clorhidrato de 3-fluoro-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

5

El Ejemplo de referencia del compuesto que figura en el título a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 3-fluoroanilina se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 1. Rendimiento: 39 %.

10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,40-1,70 (2H, m), 1,80-2,30 (5H, m), 2,75 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,80-3,05 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,15-3,25 (2H, m), 3,43 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,58 (2H, d, J=12,6 Hz), 6,90-7,15 (3H, m), 7,40-7,55 (3H, m), 7,85-7,95 (2H, m)

IR (KBr): 3275, 2925, 2635, 2485, 1610, 1595, 1495, 1455, 1410, 1300,
15 1255, 1145, 1090, 965, 945, 855, 770, 675, 555, 525 cm⁻¹.

Ejemplo de referencia 161

Diclorhidrato de N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-(trifluorometil)anilina

20

El Ejemplo de referencia del compuesto que figura en el título a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 4-(trifluorometil)anilina se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 1.

25 Rendimiento: 47 %.

Punto de fusión: 130-134°C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,40-1,70 (2H, m), 1,80-2,15 (5H, m), 2,75 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 2,80-3,00 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,15-3,35 (4H, m), 3,56 (2H, d, $J=11,8$ Hz), 6,60-7,00 (2H, m), 7,35-7,50 (4H, m), 7,80-7,95 (2H, m)

IR (KBr): 2940, 2635, 2470, 2410, 1615, 1595, 1455, 1435, 1410, 1330,
5 1300, 1145, 1125, 1065, 950, 850, 755, 545, 530 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 162

Diclorhidrato de 3-isopropil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-
10 piperidinil}propil)anilina

El Ejemplo de referencia del compuesto que figura en el título a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 3-isopropilanilina se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 1. Rendimiento: 61
15 %.

Punto de fusión: 181-185° C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,28 (6H, d, $J=6,8$ Hz), 1,55-1,75 (2H, m), 1,80-2,05 (3H, m), 2,15-2,35 (2H, m), 2,75 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,85-3,05 (3H, m), 3,10 (3H, s), 3,21 (2H, t, $J=8,1$ Hz), 3,40-3,65 (4H, m), 7,30-7,55 (6H, m), 7,85-
20 7,90 (2H, m)

IR (KBr): 3385, 2920, 2680, 2425, 1590, 1460, 1410, 1310, 1300, 1150, 1090, 960, 795, 760, 700, 530 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 163

25

Diclorhidrato de 4-metil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

El Ejemplo de referencia del compuesto que figura en el título a partir de 4-[4-(metilsulfonil) bencil] piperidina y p-toluidina se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 1. Rendimiento: 60 %.

5 Punto de fusión: 129-135° C.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,55-1,75 (2H, m), 1,85-2,10 (3H, m), 2,15-2,35 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,75 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,15-3,20 (2H, m), 3,40-3,65 (4H, m), 7,35-7,55 (6H, m), 7,85-7,95 (2H, m)

IR (KBr): 3310, 2925, 2665, 1595, 1510, 1435, 1300, 1140, 1090, 960, 800,
10 770, 560, 550, 520 cm⁻¹

Ejemplo de referencia 164-1

1-(4-{4-[(2-etoxietil)sulfanil]bencil}-1-piperidinil)-1-etanona

15

La alquilación del compuesto del Ejemplo de referencia 140-1 utilizando éter 2-bromoetileílico se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 143-1 para obtener el compuesto que figura en el título. Rendimiento: 81 %.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00-1,25 (2H, m), 1,20 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,60-1,85 (5H, m), 2,07 (3H, s), 2,40-2,60 (2H, m), 3,09 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,51 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,61 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,70-3,85 (1H, m), 4,50-4,65 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,25-7,35 (2H, m)

25 Ejemplo de referencia 164-2

1-(4-{4-[(2-etoxietil)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)-1-etanona

La oxidación del compuesto del Ejemplo de referencia 164-1 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 140-3 para obtener el compuesto que figura en el título. Rendimiento: 99 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,15-1,30 (2H, m), 1,20 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,60-1,90 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,40-2,60 (1H, m), 2,64 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,90-3,10 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,37 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,70-3,90 (1H, m), 3,79 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,50-4,70 (1H, m), 7,25-7,40 (2H, m), 7,80-7,90 (2H, m).

Ejemplo de referencia 164-3

10

4-{4-[(2-etoxietil)sulfonil]bencil}piperidina

El Ejemplo de referencia del compuesto que figura en el título a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 164-2 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 143-2. Rendimiento: 76 %.

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,03 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,05-1,30 (2H, m), 1,55-2,00 (3H, m), 2,45-2,70 (4H, m), 3,06 (2H, d, J=12,0 Hz), 3,37 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,39 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,78 (2H, t, J=6,2 Hz), 7,25-7,40 (2H, m), 7,75-7,90 (2H, m).

20

Ejemplo de referencia 165-1

3-cloro-N-formilaniлина

25

Anhídrido acético (189 ml, 2,0 mol) se mezcló con ácido fórmico (91 ml, 2,4 mol) a 0° C y la mezcla se agitó a 60° C durante 1 h y luego se enfrió a 0° C. A la solución se agregó por goteo 3-cloroanilina (105,7 ml, 1,0 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego de eliminar el

solvente al vacío, el residuo se extrajo con EtOAc-H₂O. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 5 %, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se cristalizó a partir de iPr₂O para obtener el compuesto que figura en el título (115 g, 0,739 mol, 74 %)

5 como un sólido incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,90-7,30 (4H, m), 7,67 (1H, s), 8,38 (1/2 x 1H, s), 8,69 (1/2 x 1H, s)

Ejemplo de referencia 165-2

10

3-cloro-N-(3-cloropropil)-N-formilanilina

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 165-1 (50,0 g, 0,321 mol), 1-bromo-3-cloropropano (61,0 ml, 0,385 mol), K₂CO₃ (53 g, 0,385 mol) y acetona (250 ml) se mantuvo a reflujo durante 18 h. Luego de filtrarlo, el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc (3/1) como un eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto del objeto se combinaron y se evaporaron para obtener el compuesto que figura en el título

15 (57,1 g, 0,232 mol, 72 %) como un jarabe amarillo pálido.

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,90-2,20 (2H, m), 3,55 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,97 (2H, t, J=7,4 Hz), 7,05-7,45 (4H, m), 8,41 (1H, s)

Ejemplo de referencia 165-3

25

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

A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 165-2 (57,0 g, 0,232 mol) en 2-propanol (150 ml) se agregó ácido clorhídrico concentrado (35 ml). Luego de agitar a 60° C durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. iPr_2O se agregó a la mezcla y los precipitados resultantes se recogieron por filtración. El sólido se lavó con 2-propanol y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (52,59 g, 0,218 mol, 97 %) como un sólido incoloro.

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 2,10-2,30 (2H, m), 3,54 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,70 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 7,30-7,60 (4H, m)

10

Ejemplo de referencia 165-4

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

15 A partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 165-3 (5,0 g, 20,8 mmol), utilizando un procedimiento similar al descripto para el Ejemplo de referencia 57, se obtuvo el compuesto que figura en el título (5,90 g, 15,0 mol, 72 %) como un sólido incoloro.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1,60-2,10 (6H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 2,45-2,70 (2H, m), 2,74 (3H, s), 3,55 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,65-3,90 (4H, m), 7,00-7,15 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,30-7,50 (2H, m)

20

Ejemplo de referencia 166-1

25 1-{4-[4-(etilsulfanil)bencil]-1-piperidinil}-1-etanona

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 140-1 (3,70 g, 14,8 mmol), bromuro de etilo (1,93 g, 17,8 mmol), K_2CO_3 (2,46 g,

17,8 mmol) y DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc-H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/ EtOAc (1/1) como un eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto del objeto se combinaron y se evaporaron para obtener el compuesto que figura en el título (3,22 g, 11,6 mol, 79 %) como un jarabe incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00-1,40 (3H, m), 1,30 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,60-1,80 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,40-2,60 (3H, m), 2,92 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,90-3,05 (1H, m), 3,70-3,90 (1H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 7,05 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 166-2

15

1-{4-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}-1-etanona

A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 166-1 (3,20 g, 11,6 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (6,0 g, 34,8 mmol) a 0° C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, se agregó agua a la mezcla. La capa orgánica se separó y se lavó con Na₂S₂O₃ al 5 %, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/ MeOH (10/1) como un eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto del objeto se combinaron y se evaporó para obtener el compuesto que figura en el título (3,28 g, 10,6 mol, 92 %) como un jarabe incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00-1,15 (3H, m), 1,29 (3H, t, J=7,8 Hz), 1,60-1,90 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,40-2,70 (3H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,12 (2H, q, J=7,8 Hz), 3,70-3,90 (1H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 7,34 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,0 Hz)

5

Ejemplo de referencia 166-3

Clorhidrato de 4-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-piperidina

10 El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 166-2 (3,20 g, 10,4 mmol) se suspendió en ácido clorhídrico concentrado (30 ml) y se mantuvo a reflujo durante 2 h. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó para obtener el compuesto que figura en el título (3,00 g, 9,87 mmol, 95 %) como un sólido incoloro.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,22 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,30-1,60 (2H, m), 1,80-2,10 (3H, m), 2,75 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,80-3,10 (2H, m), 3,19 (2H, q, J=7,4 Hz), 3,30-3,50 (2H, m), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 167

20

Diclorhidrato de N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-3-(trifluorometil)anilina

25 El compuesto que figura en el título se preparó por un procedimiento similar al empleado para el Ejemplo de referencia 1 utilizando 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 3-(trifluorometil)anilina en 25 % rendimiento.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,40-1,75 (2H, m), 1,80-2,05 (3H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,75 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,80-3,05 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,15-3,30 (2H, m), 3,35-3,70 (4H, m), 7,15-7,60 (6H, m), 7,89 (2H, d, J=8,2 Hz)

5 Ejemplo de referencia 168

Diclorhidrato de 4-isopropil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

10 El compuesto que figura en el título se preparó por un procedimiento similar al empleado para el Ejemplo de referencia 1 utilizando 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 4-isopropilanilina en un rendimiento del 41 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,26 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,50-1,80 (2H, m), 1,80-2,05
15 (3H, m), 2,10-2,40 (2H, m), 2,75 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,80-3,10 (3H, m), 3,11 (3H, s), 3,15-3,30 (2H, m), 3,40-3,70 (4H, m), 7,40-7,60 (6H, m), 7,89 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 169

20

Diclorhidrato de 4-cloro-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

El compuesto que figura en el título se preparó por un procedimiento
25 similar al empleado para el Ejemplo de referencia 1 utilizando 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 4-cloroanilina en un rendimiento del 53 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,50-1,75 (2H, m), 1,80-2,05 (3H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,75 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,80-3,05 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,15-3,30 (2H,

m), 3,35-3,65 (4H, m), 7,28 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,89 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 170

5

Diclorhidrato de 3-metil-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

El compuesto que figura en el título se preparó por un procedimiento similar al empleado para el Ejemplo de referencia 1 utilizando 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 3-metilanilina en un rendimiento del 39 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,50-1,75 (2H, m), 1,85-2,05 (3H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,75 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,85-3,10 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,15-3,30 (2H, m), 3,40-3,70 (4H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 7,35-7,55 (3H, m), 7,89 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 171

Diclorhidrato de N-(3-{4-[4-(4-morfolinilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

Una solución de 4-{[4-(4 piperidinilmetil)fenil]sulfonil}morfolina (2,6 g, 7,89 mmol) en THF (10 ml) conteniendo DBU (12,0 mg, 0,0789 mmol) se enfrió a -15° C. A la solución agitada se agregó por goteo acroleína (90 %, 0,586 ml, 7,89 mmol). La mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Luego se agregaron anilina (719 ml, 7,89 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (3,34 g, 15,78 mmol) a -15° C y la mezcla de reacción se agitó, dejándola calentar a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego de templar con una solución

de hidróxido de sodio 1 N en agua (100 ml) a 0° C y de agitar la mezcla de reacción durante otros 30 minutos, la solución resultante se extrajo con éter dietílico (100 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó al vacío. El residuo oleoso amarillo se cromatografió en
5 gel de sílice (100 g) con 4:1 acetato de etilo / metanol para obtener 1,37 g de aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23-2,10 (9H, m), 2,47 (2H, t, J=6,4 167 Hz), 2,64 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,89-3,06 (6H, m), 3,17 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,68-3,80 (4H, m), 6,57-6,72 (3H, m), 7,14-7,22 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,67 (2H, d, J
10 = 8,2 Hz)

A la solución del aceite incoloro obtenido aquí en 2-propanol (5 ml) se agregó por goteo una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (3 ml) bajo agitación. El precipitado blanco se filtró y se lavó con 2-propanol
15 (5 ml x 3). El compuesto que figura en el título se obtuvo como cristales blancos (1,26 g, rendimiento 30 %) luego de secar al vacío.

Ejemplo de referencia 172

20 Diclorhidrato de 3-cloro-N-(3-{4-[4-(4-morfolinilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)anilina

El compuesto que figura en el título se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo de referencia 171 a partir de 4-{[4-(4-
25 piperidinilmetil)fenil]sulfonil)morfolina y 3-cloroanilina, rendimiento 54 %.

Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22-2,00 (9H, m), 2,45 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,65 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,92-3,06 (6H, m), 3,15 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,70-3,80

(4H, m), 6,42-6,45 (3H, m), 7,06 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 173

5

Diclorhidrato de N-(3-{4-[4-(4-metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil)propil)anilina

El compuesto que figura en el título se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo de referencia 171 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y anilina, rendimiento 30 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,59-2,35 (7H, m), 2,75 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,86-3,05 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,22 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,48 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,59-3,68 (2H, m), 6,63-6,75 (3H, m), 7,10-7,25 (2H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz)

Ejemplo de referencia 174

Diclorhidrato de 3-cloro-N-(3-{4-[4-(4-metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil)propil)anilina

El compuesto que figura en el título se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo de referencia 171 a partir de 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina y 3-cloroanilina, rendimiento 30 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,50-2,30 (7H, m), 2,75 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,86-3,02 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,22 (2H, m), 3,43 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,55-3,64 (2H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de referencia 175-1

4-{4-[(isopropilamino)carbonil]bencil}-1-piperidincarboxilato de butilo
5 terciario

El compuesto que figura en el título (3078 mg, rendimiento 91 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo de referencia 130-1 a partir de isopropilamina (721 mg).

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,04 1,18 (2H, m), 1,26 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9H, s), 1,53 1,78 (3H, m), 2,58 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,56-2,69 (2H, m), 4,00-4,14 (2H, m), 4,20-4,34 (1H, m), 5,87-5,91 (1H, br), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,2 Hz)

15 Ejemplo de referencia 175-2

Clorhidrato de N-isopropil-4-(4-piperidinilmetil)benzamida

El compuesto que figura en el título (2,44 g, rendimiento 99 %) se
20 obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo de referencia 12 3-4 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 175-1 (3,0 g).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,24 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,38-1,59 (2H, m), 1,82-1,99 (3H, m), 2,68 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,82-3,01 (2H, m), 3,29-3,39 (2H, m), 4,20
25 (1H, septeto, J = 6,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 176-1

4-(4-{[(2-hidroxietil)amino]carbonil)bencil)-1-piperidincarboxilato de butilo terciario

El compuesto que figura en el título (1603 mg, rendimiento 97 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo de referencia 130-1 a partir de 2-aminoetanol (373 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00-1,27 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,52-1,80 (3H, m), 2,58 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,56-2,73 (3H, m), 3,59-3,67 (2H, m), 3,80-3,87 (2H, m), 3,98 4,16 (2H, m), 6,57-6,70 (1H, br), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz)

Ejemplo de referencia 176-2

Clorhidrato de N-(2-hidroxietil)-4-(4-piperidinilmetil)benzamida

El compuesto que figura en el título (1,3 g, rendimiento 99 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo de referencia 123-4 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 176-1 (1,6 g).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,33-1,58 (2H, m), 1,82-2,05 (3H, m), 2,68 (2H, d, J 6,6 Hz), 2,82-3,03 (2H, m), 3,30-3,37 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,71 (2H, t, J = 5,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 177

25

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-3-piridinamina

A una solución de 4-bencilpiperidina (3,51 g) en 40 ml de tetrahydrofurano, se agregó 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (0,03 ml) y la mezcla se enfrió a -20° C. Por goteo se agregó acroleína (1,485 ml) durante 10 min y la mezcla se agitó durante 1 h a -20° C. Se agregaron 3-aminopiridina
5 (1,88 g) y triacetoxiborhidruro de sodio (8,48 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. NaOH 1 N (120 ml) se agregó y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con éter etílico (60 ml) 3 veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro. Luego de concentrar, el residuo se purificó por cromatografía
10 en columna de gel de sílice (AcOEt-metanol 3 : 1) para obtener el compuesto que figura en el título (2,34 g, rendimiento 37,8 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,17-1,93 (9H, m), 2,45 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,50 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,93 (2H, m), 3,17 (2H, t, J=6,2 Hz), 5,20 (1H, bs), 6,81 (1H, m), 7,03-7,33 (6H, m), 7,91 (1H, dd, J=1.2 Hz y 4,8 Hz), 7,99 (1H, d, J=2,6 Hz).

15

Ejemplo de referencia 178

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-2-piridinamina

20 El compuesto que figura en el título (0,81 g, rendimiento 12,9 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo de referencia 177 a partir de 2-aminopiridina (1,88 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22-1,93 (9H, m), 2,44 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,55 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,93 (2H, m), 3,33 (2H, t, J=6,4 Hz), 5,37 (1H, bs), 6,34 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,52 (1H m), 7,13-7,43 (6H, m), 8,06 (1H, m).

25

Ejemplo de referencia 179

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-1H-indazol-6-amina

El compuesto que figura en el título (3,96 g, rendimiento 56,8 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo de referencia 177 a partir de 6-aminoindazol (2,66 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,35 (2H, dt, J=3,6 Hz y 12,0 Hz), 1,49-2,05 (7H, m), 2,47 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,58 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,96 (2H, m), 3,19 (2H, t, J=6,2 Hz), 5,29 (1H, bs), 6,41 (1H, s), 6,47 (1H, dd, J=1,8 Hz y 8,4 Hz), 7,14-7,34 (5H, m), 7,46 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,87 (1H, s), 9,79 (1H, bs).

Ejemplo de referencia 180

3-(4-bencil-1-piperidinil)-N-(1-feniletil)-1-propanamina

El compuesto que figura en el título (3,709, rendimiento 55,0 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo de referencia 177 a partir de 1-feniletilamina (2,43 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22-1,84 (9H, m), 1,34 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,30 (2H, m), 2,36-2,57 (2H, m), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,87 (2H, m), 3,73 (1H, q, J=6,6 Hz), 7,13-7,43 (10H, m).

Ejemplo de referencia 181-1

4-(4-piperidinilmetil)benzamida

El compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 123-4 (10 g, 39,3 mmol) se agregó a una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (86 ml) a 0° C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El

precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (5,96 g, 70 %) como un polvo cristalino incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,07-1,30 (2H, m), 1,58-1,75 (4H, m), 2,48-2,60 (4H, m), 3,01-3,07 (2H, m), S. 70-6,40 (2H, br), 7,23 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,4 Hz)

Ejemplo de referencia 181-2

Diclorhidrato de 4-({1-[3-(3-cloro-4-metilanilino)propil]-4-piperidinil)metil)benzamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 181-1 y 3-cloro-4-metilanilina utilizando un procedimiento similar al descripto para el Ejemplo de referencia 1. Rendimiento 32 %

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,50-1,68 (2H, m), 1,80-1,99 (3H, m), 2,10-2,31 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,69 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,79-3,01 (2H, m), 3,17-3,25 (2H, m), 3,42-3,61 (4H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo de referencia 182-1

4-({4-[etil (metilsulfonil)amino]fenil}sulfonil)-1-piperidincarboxilato

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descripto en Ejemplo de referencia 148-5 a partir de yodoetano. Rendimiento 94 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,44 (9H, s), 1,50-1,77 (2H, m), 1,93-2,07 (2H, m), 2,58-2,76 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,06 (1H, tt, J=3,4,12,2 Hz), 3,85 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,15-4,32 (2H, m), 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz).

5

Ejemplo de referencia 182-2

Clorhidrato de N-etil-N-[4-(4-piperidinilsulfonil)fenil] metansulfonamida
4-({4-[etil (metilsulfonil)amino]fenil}sulfonil)-1-piepridincarboxilato

10

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 144-2 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 182-1. Rendimiento 96 %.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,15 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,79-2,04 (2H, m), 2,16-2,30 (2H, m), 2,93-3,10 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,45-3,64 (3H, m), 3,87 (2H, q, J=6,8 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 183

20

4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina

A una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 86-2 (1000 mg) en agua (10 ml) se agregó hidróxido de sodio acuoso 1 N (5 ml) a 0° C y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre carbonato de potasio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Al residuo se agregó éter diisopropílico (10 ml), el precipitado resultante se recogió por filtración,

25

se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (712 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,07-1,27 (2H, m), 1,50-1,73 (3H, m), 2,48-2,61 (2H, m), 2,62 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,03-3,08 (2H, m), 3,05 (3H, s), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 1

1-(benciloxycarbonil)-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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 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.

- 5 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

10

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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 %
15 (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
20 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)

Ejemplo 3

- 25 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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).

- 5 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
10 reducida para obtener el compuesto que figura en el título (237 mg, 0,51 mmol, rendimiento 85 %) como una sustancia oleosa incolora.

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), 2,50 (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-bencil-1-piperidinil)propil]-N-fenil-4-
20 piperidincarboxamida

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

¹H-NMR (CDCl₃) 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-bencil-1-piperidinil)propil]-1(metilsulfonyl)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

- 5 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 metansulfonyl (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
- 10 THF (5 ml). A la solución se agregó cloruro de metansulfonyl (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
- 15 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
- 20 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-
- 25 7,5 (10H, m)

Ejemplo 6

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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)

10

Ejemplo 7

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

15

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

20

25

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, 5 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)

10 Ejemplo 8

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

15 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), 20 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-bencil-1-piperidinil)propil]-N-fenil-3-piperidincarboxamida

25

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)

5 Ejemplo 10

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

De una manera similar al Ejemplo 3, el compuesto que figura en el
10 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)

15

Ejemplo 11

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

20

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)

25

Ejemplo 12

N'-[1-(benciloxycarbonil)-4-piperidinil]-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-
N-fenilurea

- 5 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
- 10 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
- 15 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-(benciloxycarbonil)-4-piperidinilisocianato (7,99 g).
- 20 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-(benciloxycarbonil)-4-piperidinilisocianato (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
- 25 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.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) 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

10

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-fenil-N'-(4-piperidinil)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 %
15 (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

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) 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)

25 Ejemplo 14

N'-(1-acetil-4-piperidinil)-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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
5 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
10 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
15 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
20 (1H, br d, J=12,8 Hz), 7,05-7,5 (10H, m)

Ejemplo 15

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N'-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-N-
25 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)

20 Ejemplo 16

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

25 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
5 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
10 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),
15 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

20 1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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
25 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)

Ejemplo 18

5

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

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el
10 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

20 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(3-fluorobencil)-1-piperidinil]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
25 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

5

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

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el
10 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,
15 J=13 Hz), 6,94-7,20 (6H, m), 7,38 (2H, d, J=5 Hz)

Ejemplo 21

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-
20 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 %.

25 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-bencil-1-piperidinil)propil]-N-(4-metilfenil)-4-
5 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 %.

10 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)

15 Ejemplo 23

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

20 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)

25

Ejemplo 24

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

5 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

15 N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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
20 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
25 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)

Ejemplo 26

20 N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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

5

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

A una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia
10 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
15 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
triethylamina (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
20 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
25 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)

Ejemplo 28

10

1-acetil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-{3-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil]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.

25

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

5

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

De una manera similar al Ejemplo 28, el compuesto que figura en el
10 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)

15

Ejemplo 30

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

20

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
25 (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)

Ejemplo 31

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-1-
5 piperidinil]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, 10 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 15 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 20 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)

25 Ejemplo 32

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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)

Ejemplo 33

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-bencil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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)

5 Ejemplo 34

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

10 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)

15 MS (APCI⁺) 494 (M + 1)

Ejemplo 35

20 Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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.

25 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-bencil-1-piperidinil)propil]-N (3-piridilmetil)-4-piperidincarboxamida

5

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.

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

MS (APCI⁺) 477 (M + 1)

Ejemplo 37

15 Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-(ciclohexilmetil)-4-piperidincarboxamida

20 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)

25 Ejemplo 38

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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.

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

MS (APCI⁺) 506 (M + 1)

Ejemplo 39

10

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

- 15 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)

20

Ejemplo 40

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

25

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)

5 Ejemplo 41

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

10 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)

15 MS (APCI⁺) 512 (M + 1)

Ejemplo 42

20 Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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.

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-bencil-1-piperidinil)propil]-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxamida

5

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.

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

MS (APCI⁺) 534 (M + 1)

Ejemplo 44

15 Trifluoroacetato de N-bencil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida

Al recipiente de reacción que contiene resina de carbodiimida (Argonaut Company Ltd., 1,15 mmol/ g, 87 mg, 100 µmol) se agregó una
20 solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxílico (17,2 mg, 75 µmol) 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 µmol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante
25 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)

5 MS (APCI⁺) 434 (M + 1)

Ejemplo 45

Trifluoroacetato de (2S)-N-bencil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-1-(tert-
10 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.

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

MS (APCI⁺) 520 (M + 1)

Ejemplo 46

20

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

De una manera similar al Ejemplo 44, el compuesto que figura en el
25 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-bencil-1-piperidinil)propil]-1-
5 (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.

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

MS (APCI⁺) 536 (M + 1)

Ejemplo 48

15

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

De una manera similar al Ejemplo 44, el compuesto que figura en el
20 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)

25 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)

Ejemplo 50

15

1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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
 5 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),
 10 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

15

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

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 27
 20 (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
 25 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.

- 5 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)

10 Ejemplo 52

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

- 15 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
20 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
25 minutos)

MS (APCI⁺) 485 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

5 Ejemplo 53

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

10 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)

15 ¹H-NMR (CDCl₃) 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

20

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

25 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)

Ejemplo 55

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperazinil)propil]-N-(3-
5 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
10 minutos)

MS (APCI⁺) 497 (M + 1)

Ejemplo 56

15 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.

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

MS (APCI⁺) 483 (M + 1)

Ejemplo 57

25

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)

5 MS (APCI⁺) 541 (M + 1)

Ejemplo 58

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(cis-2,6-
10 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
15 minutos)

MS (APCI⁺) 436 (M + 1)

Ejemplo 59

20 Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-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-
25 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]-1-piperidinil}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.

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

MS (APCI⁺) 564 (M + 1)

Ejemplo 61

15

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

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

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

MS (APCI⁺) 528 (M + 1)

25 Ejemplo 62

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]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)

Ejemplo 63

10 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.

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

MS (APCI⁺) 470 (M + 1)

Ejemplo 64

20

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

25 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

1-(benciloxycarbonil)-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-(3,4-
5 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 %.

10 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)

15 Ejemplo 66

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-4-
piperidincarboxamida

20 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.

25 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, 5 6,51 mmol, rendimiento 83 %) como una sustancia oleosa de color marrón pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) 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=1 1,8 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 10 (5H, m), 7,30 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,5 Hz)

Ejemplo 67

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-1-carbamoil-N-(3,4-diclorofenil)-4-
15 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 20 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 25 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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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 68

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

A una solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)piperidina (48 mg, 0,18 mmol) en diclorometano seco (1,5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (1 ml). El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo 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 agua. La mezcla se saturó con cloruro de sodio, y 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 (49,1 mg, 58 %).

IR (KBr) 3426, 2955, 1682, 1645 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,6-2,5 (18H, m), 2,05 (3H, s), 2,5-3,1 (3H, m), 3,6-3,8 (5H, m), 4,10 (2H, d, J=6,8 Hz), 4,53

(1H, d, J=13,6 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,09 (1H, s)

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 2,236 minutos)

MS (APCI⁺) 487 (M+1), 489 (M+3)

5

Ejemplo 69

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(imidazol-1-ilmetil)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

10

De una manera similar al Ejemplo 68, se llevó a cabo la reacción utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(imidazol-1-ilmetil)piperidina (48 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia de color amarillo pálido tipo amorfa (40,1 mg, 40 %).

15 IR (KBr) 3420, 2955, 1682, 1633 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,0 (11H, m), 2,04 (3H, s), 2,2-2,4 (3H, m), 2,7-3,1 (5H, m), 3,5-3,8 (5H, m), 4,19 (2H, brs), 4,49 (1H, d, J=13,4 Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 7,4-7,5 (3H, m), 9,05 (1H, brs)

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 1,995 minutos)

MS (APCI⁺) 486 (M+1), 488 (M+3)

20

Ejemplo 70

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(pirazol-1-ilmetil)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

25

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(pirazol-1-ilmetil)piperidina (48 mg, 0,18

mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una sustancia oleosa incolora (49,1 mg, 58 %).

IR (KBr) 2942, 1678, 1644 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,5-2,0 (11H, m), 2,05 (3H, s), 2,2-2,5 (5H, m), 2,8-3,2 (3H, m), 3,6-3,8 (5H, m), 4,03 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 4,53 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 6,24 (1H, dd, $J=1,4$ y $1,8$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,36 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,468 minutos)

MS (APCI $^+$) 486 (M+1), 488 (M+3)

10 Ejemplo 71

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

15 De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(2H-tetrazol-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 (59,4 mg, 55 %).

IR (KBr) 2953, 1676, 1647 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), 2,5-3,1 (6H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 4,53 (2H, d, $J=12,8$ Hz), 4,62 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 8,53 (1H, s)

HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,356 minutos)

MS (APCI $^+$) 488 (M+1), 490 (M+3)

25 Ejemplo 72

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo utilizando 1-tert-butoxicarbonil-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)piperidina (48 mg, 0,18 mmol) para obtener el compuesto que figura en el título como una
5 sustancia oleosa de color amarillo pálido (62,2 mg, 57 %).

IR (KBr) 2950, 1678, 1647 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,6-2,4 (12H, m), 2,06 (3H, s), 2,6-3,1 (6H, m), 3,6-3,9 (6H, m), 4,40 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 4,52 (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)

10 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
15

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
20 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)

25 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

De una manera similar al Ejemplo 68, la reacción se llevó a cabo
5 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), 2,0 6
(3H, s), 2,2-2,4 (6H, m), 2,6-3,1 (6H, m), 3,6-3,8 (6H, m), 4,31 (2h, d, $J=7,2$
10 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)

15 Ejemplo 75

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-piridiniltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

20 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),
25 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-
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
10 sustancia oleosa incolora (40,3 mg, 45 %).

IR (KBr) 2951, 1674, 1642, 1590 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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)

15 MS (APCI $^+$) 520 (M+1), 522 (M+3)

Ejemplo 77

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-tiazoliltio)-1-
20 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
25 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 (M+1), 523 (M+3)

5 Ejemplo 78

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(4-piridiniltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

10 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; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,6-2,4 (10H, m), 2,05
15 (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 (M+1), 517 (M+3)

20 Ejemplo 79

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-piraziniltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

25 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)

- 5 HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,581 minutos)
MS (APCI⁺) 516 (M+1), 518 (M+3)

Ejemplo 80

- 10 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)
20 HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,091 minutos)
MS (APCI⁺) 571 (M+1), 573 (M+3)

Ejemplo 81

- 25 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 %).

5 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)

10

Ejemplo 82

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(1-metilimidazol-2-iltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

15

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 %).

20 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)

25

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
5 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, $J=13,2$
10 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)

15 Ejemplo 84

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(4-piridiniloxi)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

20 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} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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)

25 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-
5 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
10 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)

15 HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 2,527 minutos)

MS (APCI $^+$) 499 (M+1), 501 (M+3)

Ejemplo 86

20 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
25 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)

5 MS (APCI $^+$) 505 (M+1), 507 (M+3)

Ejemplo 87

Trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-
10 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
15 (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
20 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, $J=14,6$
25 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

5

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 %).

10 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 ($M+3$)

15

Ejemplo 89

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

20

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)

25

IR (KBr) 2926, 2857, 1698, 1659 cm^{-1}

Ejemplo 90

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-
 5 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 %.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) 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

15

Ejemplo 91

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

20

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 90 (25,3 mg, 50 μmol) en diclorometano (0,3 ml) se agregó trietilamina (14 μl, 100 μmol) a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución de cloruro de metansulfonilo (5,8 μl, 75 μmol) en diclorometano (0,4 ml) a temperatura
 25 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
 5 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)

10 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

15

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(isopropilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de isopropilsulfonilo, la reacción y el procedimiento
 20 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)

25 Ejemplo 93

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

- 5 HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,423 minutos)
Masa (APCI⁺) 682 (M + 1)

Ejemplo 94

- 10 Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(4-metoxifenilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

- Utilizando cloruro de 4-metoxibencensulfonilo, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la
15 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

20

- Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(4-fluorofenilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

- Utilizando cloruro de 4-fluorobencensulfonilo, la reacción y el
25 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)-1-
5 piperidinil]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
10 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

15

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-
piperidinil]propil}-1-(3-nitrofenilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de m-nitrobencensulfonilo, la reacción y el
20 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)

25 Ejemplo 98

Trifluoroacetato de 1-(4-acetilaminofenilsulfonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-
[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

5 HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 3,695 minutos)

Masa (APCI⁺) 704 (M + 1)

Ejemplo 99

10 Trifluoroacetato del ácido 4-({4-[(3,4-dicloro{3-[4-(4-fluorobencil)-1 piperidinil]propil}anilino)carbonil]-1 piperidinil}sulfonil)benzoico

Utilizando ácido 4-(clorosulfonil) benzoico, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la

15 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

20

Trifluoroacetato de 1-(bencilsulfonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

25 HPLC (220 nm): pureza del 90 % (tiempo de retención 3,961 minutos)

Masa (APCI⁺) 661 (M + 1)

Ejemplo 101

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

10 HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 4,149 minutos)
Masa (APCI⁺) 715 (M + 1)

Ejemplo 102

15 Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

20 HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,930 minutos)
Masa (APCI⁺) 653 (M + 1)

Ejemplo 103

25

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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
5 que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,348 minutos)

Masa (APCI⁺) 788 (M + 1)

Ejemplo 104

10

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-{5-[1-metil-5-(trifluorometil)-3-pirazolil]-2-tienilsulfonil}-4-piperidincarboxamida

15 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)

20 Masa (APCI⁺) 801 (M + 1)

Ejemplo 105

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-[5-(2-metil-4-tiazolil)-2-tienilsulfonil]-4-piperidincarboxamida
25

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)

5 Masa (APCI⁺) 750 (M + 1)

Ejemplo 106

10 Trifluoroacetato de 1-(4-benzofurazansulfonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

15 HPLC (220 nm): pureza del 94 % (tiempo de retención 3,968 minutos)

Masa (APCI⁺) 689 (M + 1)

Ejemplo 107

20 2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(8-quinolinilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

25 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)-1-piperidinil]propil}-4-

5 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.

10 HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 3,745 minutos)

Masa (APCI⁺) 725 (M + 1)

Ejemplo 109

15 2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

20 HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,306 minutos)

Masa (APCI⁺) 801 (M + 1)

25

Ejemplo 110

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-[4-(trifluorometoxi)fenilsulfonil]-4-piperidincarboxamida

- 5 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)

10

Ejemplo 111

Trifluoroacetato de 1-benzoil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

15

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)

20 Masa (APCI⁺) 610 (M + 1)

Ejemplo 112

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(4-metoxifenilacetil)-4-piperidincarboxamida

25

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)

5 Masa (APCI⁺) 654 (M + 1)

Ejemplo 113

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-
10 piperidinil]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.

15 HPLC (220 nm): pureza del 91 % (tiempo de retención 5,403 minutos)

Masa (APCI⁺) 700 (M + 1)

Ejemplo 114

20 Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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
25 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)-1-piperidinil]propil}-1-(5-nitro-2-furoil)-4-piperidincarboxamida

5

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)

10 Masa (APCI⁺) 645 (M + 1)

Ejemplo 116

3-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(2-quinoxalinilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

15

Utilizando cloruro de 2-quinoxalinilcarbonilo, 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.

20 HPLC (220 nm): pureza del 84 % (tiempo de retención 5,291 minutos)

Masa (APCI⁺) 662 (M + 1)

Ejemplo 117

25 Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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)

5 Masa (APCI⁺) 655 (M + 1)

Ejemplo 118

10 Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

15 HPLC (220 nm): pureza del 90 % (tiempo de retención 5,288 minutos)

Masa (APCI⁺) 655 (M + 1)

Ejemplo 119

20 Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(4-nitrobenzoil)-4-piperidincarboxamida

25 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)-1-piperidinil]propil}-1-(2-piridilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

5

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)

10 Masa (APCI⁺) 611 (M + 1)Ejemplo 121

2-trifluoroacetato de 1-[(6-cloro-3-piridil)carbonil]-N-(3,4-diclorofenil)-N-
15 {3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

20 HPLC (220 nm): pureza del 92 % (tiempo de retención 3,490 minutos)

Masa (APCI⁺) 645 (M + 1)

Ejemplo 122

25 2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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)

5 Masa (APCI⁺) 677 (M + 1)

Ejemplo 123

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-
10 piperidinil]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
15 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 (M + 1)

Ejemplo 124

20

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-
piperidinil]propil)-1-(2-tenoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 2-tenoilo, la reacción y el procedimiento de
25 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)-1-piperidinil]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.

10 HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 3,571 minutos)
Masa (APCI⁺) 630 (M + 1)

Ejemplo 126

15 Trifluoroacetato de 1-[(3-clorobenzo[b]tiofen-2-il)carbonil]-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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)

25 Ejemplo 127

Trifluoroacetato de 1-(4-cianobenzoil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 4-cianobenzoilo, 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.

5 HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,544 minutos)

Masa (APCI⁺) 635 (M + 1)

Ejemplo 128

10 Trifluoroacetato de 1-(3-cianobenzoilo)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 3-cianobenzoilo, 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 3,536 minutos)

Masa (APCI⁺) 635 (M + 1)

Ejemplo 129

20

3-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-[(5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]-4-piperidincarboxamida

25

Utilizando cloruro de 5-metil-2-fenil-1,2,3-triazol-4-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 100 % (tiempo de retención 3,862 minutos)

Masa (APCI⁺) 691 (M + 1)

Ejemplo 130

5 2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-{[1-fenil-5-(trifluorometil)-4-pirazolil]carbonil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 1-fenil-5-(trifluorometil)-4-pirazolcarbonilo, la
10 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)

15 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)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

20

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.
25 HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 3,546 minutos)
Masa (APCI⁺) 713 (M + 1)

Ejemplo 132

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-4-piperidincarboxamida

- 5 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)

10

Ejemplo 133

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-[4-(fenilazo)benzoil]-4-piperidincarboxamida

15

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)

20 Masa (APCI⁺) 714 (M + 1)

Ejemplo 134

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-[trans-4-(trifluorometil)cinnamoil]-4-piperidincarboxamida

25

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)

5 Masa (APCI⁺) 704 (M + 1)

Ejemplo 135

Trifluoroacetato de 1-(2-antraquinonilcarbonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

15 HPLC (220 nm): pureza del 90 % (tiempo de retención 3,826 minutos)

Masa (APCI⁺) 740 (M + 1)

Ejemplo 136

20 Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(3,4-metilendioxi benzoil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de 3,4-metilendioxi 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 89 % (tiempo de retención 3,568 minutos)

Masa (APCI⁺) 654 (M + 1)

Ejemplo 137

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

5

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)

10 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)

15 Ejemplo 138

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-isobutiril-4-piperidincarboxamida

20 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)

25 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)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

5

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)

10 Masa (APCI⁺) 560 (M + 1)Ejemplo 140

Trifluoroacetato de 1-(ciclohexilcarbonil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

15

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.

20 HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,707 minutos)

Masa (APCI⁺) 616 (M + 1)

Ejemplo 141

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-{{{(2S)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-2 pirrolidinil]carbonil}-4-piperidincarboxamida

25

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.

- 5 HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 3,567 minutos)
Masa (APCI⁺) 699 (M + 1)

Ejemplo 142

- 10 Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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
15 para obtener el compuesto que figura en el título.
HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,263 minutos)
Masa (APCI⁺) 578 (M + 1)

Ejemplo 143

20

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(2-acetoxi-2-metilpropanoil)-4-piperidincarboxamida

- Utilizando cloruro de 2-acetoxiisobutirilo, la reacción y el
25 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 (APCI⁺) 634 (M + 1)

Ejemplo 144

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-
5 piperidinil]propil}-1-(morfolinocarbonil)-4-piperidincarboxamida

Utilizando cloruro de morfolinocarbonilo, 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.

10 HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 3,346 minutos)
Masa (APCI⁺) 619 (M + 1)

Ejemplo 145

15 2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-
piperidinil]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
20 isonicotínico (9,2 mg, 750 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)-1-
piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 90) (16,1 mg, 50 μ mol)
25 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

5

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(3-piridilcarbonil)-4-piperidincarboxamida

10 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)

15 Ejemplo 147

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-[2-(4-piridil)acetil]-4-piperidincarboxamida

20 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)

25

Ejemplo 148

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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)

10 Ejemplo 149

2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(dimetilamino)acetil]-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

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

25

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-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)

5 Masa (APCI⁺) 577 (M + 1)

Ejemplo 151

2-trifluoroacetato de 1-(2-aminoacetil)-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-
10 fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

Al recipiente de reacción que contiene resina de carbodiimida (Argonaut, 1,15 mmol/g, 87 mg, 100 µmol) se agregó una solución de glicina N-Boc (13,1 mg, 75 µmol) en diclorometano (0,3 ml) a temperatura ambiente,
15 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)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 90) (16,1 mg, 50 µmol) 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
20 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).

25 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)-1-piperidinil]propil}-1-[[2S,4R)-4-hidroxi-2-pirrolidinil]carbonil}-4-piperidincarboxamida

5

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)

10 Masa (APCI⁺) 619 (M + 1)

Ejemplo 153

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-[(1-hidrox ciclopropil)carbonil]-4-piperidincarboxamida

15

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.

20 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)-1-piperidinil]propil}-1-[(4-metoxiciclohexil)carbonil]-4-piperidincarboxamida

25

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)

5 Masa (APCI⁺) 646 (M + 1)

Ejemplo 155

Trifluoroacetato de 1-[2-(2-carbamoilfenoxi)acetil]-N-(3,4-diclorofenil)-N-
10 {3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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.

15 HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 3,394 minutos)

Masa (APCI⁺) 683 (M + 1)

Ejemplo 156

20 Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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
25 para obtener el compuesto que figura en el título.

HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 3,307 minutos)

Masa (APCI⁺) 689 (M + 1)

Ejemplo 157

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(4-hidroxibenzoil)-4-piperidincarboxamida

5

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)

10 Masa (APCI⁺) 626 (M + 1)Ejemplo 158

Trifluoroacetato de 1-[4-(acetilamino)benzoil]-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4 piperidincarboxamida

15

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.

20 HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 3,349 minutos)

Masa (APCI⁺) 667 (M + 1)

Ejemplo 159

25 2-trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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)

5 Masa (APCI⁺) 617 (M + 1)

Ejemplo 160

Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-
10 piperidinil]propil}-1-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)-4-piperidincaboxamida

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.

15 HPLC (220 nm): pureza del 86 % (tiempo de retención 3,430 minutos)

Masa (APCI⁺) 618 (M + 1)

Ejemplo 161

20 Trifluoroacetato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetil]-4-piperidincaboxamida

Utilizando ácido (1H-tetrazol-1-il)acético, la reacción y el procedimiento de purificación se llevaron a cabo de una manera similar a la
25 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 (APCI⁺) 616 (M + 1)

Ejemplo 162

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[hidroxi(2-piridil)metil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

5

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
10 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
15 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
20 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)

25 IR (KBr) 3401, 2934, 1682, 1645, 1590 cm⁻¹

Ejemplo 163

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-piridilmetil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 48-3, la
5 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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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,
10 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

15

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(3-piridilmetil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

Utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 49-3, la
20 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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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),
25 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

Ejemplo 165

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[hidroxi(4-piridil)metil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

5

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 %.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) 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

15

Ejemplo 166

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-piridilmetil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

20

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 %.

25 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-
5 tiazolil)metil]-1-piperidinil}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
10 como una sustancia oleosa amarillenta (41,8 mg). Rendimiento 40 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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

15

Ejemplo 168

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(2-tiazolilmetil)-1-
piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

20

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 %.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) 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

Ejemplo 169

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(3-piridiloxi)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

5

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 %.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) 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

15

Ejemplo 170

Ditrifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-fenil-2-tiazoliltio)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

20

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 %.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) 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)-1-
5 piperidinil]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 %.

10 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)

15

Ejemplo 172

1-acetil-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-N-(4-metilfenil)-4-
piperidincarboxamida

20

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 %.

25 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)

Ejemplo 173

N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1
(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

5

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 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
10 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

15

N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-N-(4-
metilfenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 25, el compuesto que figura en el
20 título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de
referencia 55. Rendimiento 47 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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
25 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 175

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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 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)

Ejemplo 176

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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
- 5 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.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) 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)

15 Ejemplo 177

N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(2-piridilcarbonyl)-4-piperidincarboxamida

- 20 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
- 25 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 %).

¹H-NMR (CDCl₃) 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

15 N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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 %.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) 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)

25

Ejemplo 179

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil]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)

20

Ejemplo 180

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

25

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)-1-piperidinil]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)

Ejemplo 182

1-acetil-N-{3-[4-(1-benzoimidazolil)-1-piperidinil]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-
5 7,85 (1H, m), 7,99 (1H, s)

Ejemplo 183

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(3-indolil)-1-piperidinil]propil}-4-
10 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
15 (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)

20

Ejemplo 184

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(6-imidazo[1,2-b]piridaziniltio)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

25

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)-1-piperidinil]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

Ejemplo 186

1-acetil-N-{3-[4-(2-benzoimidazoliltio)-1-piperidinil]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),
 5 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)

10 Ejemplo 187

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

15 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,
 20 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

25 1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorofenilsulfinil)-1-
 piperidinil]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
5 (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

10

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

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el
15 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
20 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,87 (2H, m)

Ejemplo 190

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorofenilsulfonil)-1-piperidinil]propil}-1-
25 (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
5 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
10 (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
15 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

20

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(2-naftiltio)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 179, el compuesto que figura en el
25 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), 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

5

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
10 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
15 (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)

Ejemplo 193

20 1-acetil-N-[3-(4-tert-butoxicarbonilamino-1-piperidinil)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.
25 Rendimiento 77 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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

5

2-clorhidrato de 1-acetil-N-[3-(4-amino-1-piperidinil)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.

15

¹H-NMR (CD₃OD) 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)

20

Ejemplo 195

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

25

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
 5 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
 10 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.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,3-2,45 (14H, m), 2,05 (3H, s), 2,26 (2H, t, J=7,3 Hz),
 15 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)

20 Ejemplo 196

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

25 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)

Ejemplo 197

15 1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(N-4-fluorofenilsulfonil-N-metilamino)-1-piperidinil]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.
20 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)

25

Ejemplo 198

N-[3-(4-tert-butoxicarbonilamino-1-piperidinil)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 190, el compuesto que figura en el
5 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
10 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 199

2-clorhidrato de N-[3-(4-amino-1-piperidinil)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-
15 (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 %.

20 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

25

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorofenilsulfonilamino)-1-
piperidinil]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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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

10

1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)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.

¹H-NMR (CDCl₃) 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

25 1-acetil-N-[3-cloro-4-metoxifenil]-N'-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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
5 (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)

Ejemplo 203

10

1-acetil-N-[3-cloro-4-etoxifenil]-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 16, el compuesto que figura en el
15 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),
20 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)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida
25

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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,95 (13H, m), 2,06 (3H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,28
5 (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)

10 Ejemplo 205

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]etil}-4--
piperidincarboxamida

15 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
20 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
25 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),
 5 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)

Ejemplo 206

10 1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{4-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]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,
 15 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
 20 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
 25 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

5

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(1H-tetrazol-1-il)anilino]-1-piperidinil]propil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 56-3
10 (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
15 (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
20 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,
25 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-1-piperidinil)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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

10

Ejemplo 209

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

15

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

25

que figura en el título (695 mg, 1,3 mmol, rendimiento 58 %) como una sustancia amorfa de color púrpura pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) 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),
 5 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

10

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
 15 título se sintetizó utilizando 4-aminobenzoato de metilo. Rendimiento 36 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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
 20 (2H, d, J=8,8 Hz)

Ejemplo 211

1-acetil-N-{3-[4-(4-cianoanilino)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-
 25 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)

Ejemplo 212

1-acetil-N-{3-[4-(1,4,7b-triazaciclopenta[cd]inden-2-ilsulfanil)-1-piperidinil]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]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

5

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-
10 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)

15 Ejemplo 214

1-acetil-N-(3-{4-[acetil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)anilino]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

20 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
25 (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)

Ejemplo 215

N-{3-[4-(4-cianoanilino)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

5 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
10 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
15 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),
20 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)-1-piperidinil]propil}-
25 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)

10 Ejemplo 217

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)anilino]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

15 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)

Ejemplo 218

25 N-(3-{4-[acetil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)anilino]-1-piperidinil}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),
5 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

10

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

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el
15 título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 77-2. Rendimiento 74 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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),
20 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)-1-
25 piperidinil]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),
5 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

10

1-acetil-N-{3-[4-(4-aminoanilino)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-
4-piperidincarboxamida.

A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 219 (162 mg,
15 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
indisolubles se filtraron con celita. La capa orgánica se lavó con una solución
20 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 %)
25 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)

Ejemplo 222

5

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
10 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-
20 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)

25 Ejemplo 223

1-acetil-N-(3-{4-[acetil-4-(1H-tetrazol-1-il)anilino]-1-piperidinil}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 %.

- 5 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)

10

Ejemplo 224

1-acetil-N-{3-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida .

15

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.

- 20 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)

25

Ejemplo 225

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

5 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
10 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

15

1-acetil-N-(3-{4-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el
20 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
25 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)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 72-2, se sintetizó
5 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
10 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)

15

Ejemplo 228

N-(3-{4-[acetil-4-(1H-tetrazol-1-il)anilino]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-
diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

20

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-
25 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)

Ejemplo 229

N-{3-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

5

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.

10 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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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),
15 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

20 N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-1-piperidinil}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
25 referencia 79-2. Rendimiento 61 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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

5

N-(3-{4-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el
10 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
15 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)

Ejemplo 232

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)-1-
20 piperidinil]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.

25

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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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=2,4Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J=3,6 Hz)

5

Ejemplo 233

4-{{1-(3-{{(1-acetil-4-piperidinil)carbonil}-3,4-dicloroanilino}propil)-4-piperidinil}metil}benzoato de metilo

10

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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,24-1,90 (14H, m), 2,05 (3H, s), 2,29 (2H, t, J=7,2 Hz),
15 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)

20 Ejemplo 234

1-acetil-N-{3-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

25 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),
5 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)-1-piperidinil]propil}-
10 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.

15

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),
20 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)

25 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 %.

- 5 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)

10 Ejemplo 237

N-{3-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

- 15 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)
- 20

Ejemplo 238

- 25 N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-(2-tienilsulfanil)-1-piperidinil]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.

5 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),
10 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)

Ejemplo 239

15

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
20 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

10

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)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

25

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),
 5 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

10 1-acetil-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(3-piridilamino)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 209, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 3-aminopiridina. Rendimiento 34 %.

15 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)

20

Ejemplo 243

1-acetil-N-(3-{4-[4-(aminosulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

25

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)

5

Ejemplo 244

N-(3-{4-[4-(aminosulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

10

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)

15

Ejemplo 245

20

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(metilamino)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)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 %.

25

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)

5 Ejemplo 246

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(metilamino)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

10 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)

Ejemplo 247

20 1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(dimetilamino)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)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 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

5

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(dimetilamino)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el
10 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,
15 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)-1-piperidinil]propil}-
20 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 %.

25 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)-1-piperidinil]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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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)

Ejemplo 251

1-acetil-N-(3-{4-[3-(aminosulfonil)-4-metoxibencil]-1-piperidinil}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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

5

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)

10

Ejemplo 253

15

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}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)

25

Ejemplo 254

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-({4-
 [(metilsulfonil)amino]fenil)sulfonil)-1-piperidinil]propil}-4-
 piperidincarboxamida

- 5 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-
 10 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)

Ejemplo 255

- 15 N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-({4-
 [(metilsulfonil)amino]fenil)sulfonil)-1-piperidinil]propil}-4-
 piperidincarboxamida

- De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el
 20 título se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 88-5. Rendimiento 21 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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,
 25 d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 256

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1-piperidinil}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 %.

¹H-NMR (CDCl₃) 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]-1-piperidinil}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}sulfonil}-1-piperidinil)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 %.

- 5 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)

10

Ejemplo 259

N-[3-(4-{[4-(2-butoxi)etoxi]fenil}sulfonyl)-1-piperidinil]propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonyl)-4-piperidincarboxamida

15

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 %.

- 20 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)

25 Ejemplo 260

1-acetil-N-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-1-piperidinil]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)-1-piperidina de butilo terciario en 4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil) piperidina, y de una manera similar a la del
5 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
10 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,80-7,85 (2H, m)

Ejemplo 261

N-{3-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-
15 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
20 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,
25 m)

Ejemplo 262

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, se convirtió el
5 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),
10 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)

Ejemplo 263

15

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(1H-indol-1-ilmetil)-1-piperidinil]propil)-1-metilsulfonil-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo de referencia 61-2, se convirtió el
20 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),
25 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

5

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)

10 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

15

De una manera similar al Ejemplo 52, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-2-oxopiperazina.

20 Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 89 % (tiempo de retención 10,108 minutos)

MS (APCI⁺) 529 (M + 1)Ejemplo 266

25

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)

5 MS (APCI⁺) 511 (M + 1)

Ejemplo 267

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-metoxibencil)-1-
10 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
15 minutos)

MS (APCI⁺) 527 (M + 1)

Ejemplo 268

20 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.

25 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

5

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)

10 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

15

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)

20

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

25

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

- 10 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)

20 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

25 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)

5 Ejemplo 274

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[(1H-tetrazol-1-il)bencil]-1-piperazinil}propil)-4-piperidincarboxamida

10 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)

15

Ejemplo 275

2-trifluoroacetato de 1-acetil-N-{3-[(1-bencil-4-piperidinil)amino]propil}-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

20

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)

25 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)

10 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)

20

Ejemplo 278

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

25

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)

5 Ejemplo 279

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-cianobencil)-1-piperazinil]propil}-4-piperidincarboxamida

- 10 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)

- 15 MS (APCI⁺) 522 (M + 1)

Ejemplo 280

- 1-acetil-N-[3-(2-bencilmorfolino)propil]-N-(3-clorofenil)-4-
20 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.

- 25 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-1-piperidinil)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

5

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.

10 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
15 (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-1-piperidinil)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

20

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.

25 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)

5 Ejemplo 283

1-acetil-N-[3-(4-benciliden-1-piperidinil)propil]-N-(3-clorofenil)-4-piperidincáboxamida

- 10 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)

- 15 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)

20 Ejemplo 284

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[hidroxi(difenil)metil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincáboxamida

- 25 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
5 (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)

Ejemplo 285

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(inden-1-espiro-4'-piperidin-1'-il)propil]-4-
10 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

15 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),
20 7,1-7,4 (8H, m)

Ejemplo 286

1-acetil-N-[3-(4-benzhidril-1-piperazinil)propil]-N-(3-clorofenil)-4-
25 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)

Ejemplo 287

- 10 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)

20 Ejemplo 288

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

- 25 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

- 5 1-acetil-N-{3-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-1-piperidinil]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)

15 Ejemplo 290

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

20 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)

25 MS (APCI⁺) 538 (M + 1)

Ejemplo 291

1-acetil-N-[3-(4-bencil-4-ciano-1 piperidinil)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)

10

Ejemplo 292

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-(4-morfolinobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

15

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)

20

MS (APCI⁺) 651 (M + 1)

Ejemplo 293

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(isoindolin-2-il)propil]-4-piperidincarboxamida

25

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 12-2, bromhidrato de isoindolina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 90 % (tiempo de retención 4,076 minutos)

MS (APCI⁺) 440 (M + 1)

Ejemplo 294

10 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[2-(1H-tetrazol-1-il)bencil]-1-piperidinil}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 12-2 y clorhidrato de 4-[4-(1H-tetrazol-1-il)bencil]piperidina (Ejemplo de referencia 95-3).

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 89 % (tiempo de retención 4,117 minutos)

MS (APCI⁺) 564 (M + 1)

20

Ejemplo 295

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-{3-[4-(4-cianobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

25

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 12-2 y clorhidrato de 4-(4-cianobencil) piperidina (Ejemplo de referencia 93).

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 93 % (tiempo de retención 4,298 minutos)

5 MS (APCI⁺) 521 (M + 1)

Ejemplo 296

1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-(4-piperonil-1-piperidinil)propil]-4-
10 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 12-2 y clorhidrato de 4-piperonilpiperidina (Ejemplo de referencia
15 94).

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 94 % (tiempo de retención 4,792 minutos)

MS (APCI⁺) 540 (M + 1)

20 Ejemplo 297

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(1H-tetrazol-1-il)bencil]-1-piperazinil}propil)-4-piperidincarboxamida

25 De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorhidrato de 1-[4-(1H-tetrazol-1-il)bencil]piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,085 minutos)

MS (APCI⁺) 599 (M + 1)

5 Ejemplo 298

1-acetil-N-{3-[4-(trans-cinnamil)-1-piperazinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

10 De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando trans-1-cinnamilpiperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 5,158 minutos)

MS (APCI⁺) 557 (M + 1)

15

Ejemplo 299

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

20

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-piperonilpiperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,836 minutos)

25 MS (APCI⁺) 575 (M + 1)

Ejemplo 300

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(1H-tetrazol-1-il)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-[4-(1H-tetrazol-1 il)bencil] piperidina (Ejemplo de referencia 95-3).

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,508 minutos)

MS (APCI⁺) 598 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,2-1,4 (2H, m), 1,4-2,0 (11H, m), 2,05 (3H, s), 2,24-2,5 (4H, m), 2,61 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,75-3,0 (3H, m), 3,6-3,9 (3H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J=8,6, 2,6 Hz), 7,27-7,35 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,95 (1H, s)

15 Ejemplo 301

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[2-(1H-tetrazol-1-il)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-[2-(1H-tetrazol-1 il)bencil] piperidina (Ejemplo de referencia 96).

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,352 minutos)

MS (APCI⁺) 598 (M + 1)

Ejemplo 302

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

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-(4-nitrobencil)piperidina. Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,604 minutos)

MS (APCI⁺) 575 (M + 1)

10 Ejemplo 303

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

15 1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-nitrobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 302) (70 mg, 0,12 mmol) se disolvió en etanol (0,4 ml). A la mezcla se agregó 2-hidrato de cloruro estánnico (135 mg, 0,61 mmol), y la mezcla se calentó durante 30 minutos a reflujo. La mezcla se enfrió, y a la mezcla se agregaron una
20 solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Los precipitados blancos resultantes se filtraron con celita. El filtrado se sometió a un procedimiento de extracción. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una
25 cromatografía en columna (alúmina 10 g, acetato de etilo), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (63 mg, 0,11 mmol, rendimiento 92 %) como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,216 minutos)

MS (APCI⁺) 545 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,3 (2H, m), 1,3-1,9 (11H, m), 2,06 (3H, s), 2,26
5 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,25-2,39 (1H, m), 2,40 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,75-3,0 (3H, m), 3,4-3,85 (4H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 6,61 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

10 Ejemplo 304

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]bencil)-1--
piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

15 1-acetil-N-{3-[4-(4-aminobencil)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 303) (18 mg, 0,033 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,3 ml). A la solución se agregaron trietilamina (5,0 mg, 0,050 mmol) y cloruro de metansulfonilo (4,9 mg, 0,043 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de
20 reacción se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna de alúmina (alúmina 2 g, acetato de etilo), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el
25 compuesto que figura en el título (16 mg, 0,026 mmol, rendimiento 78 %) como una sustancia oleosa incolora. Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 4,232 minutos)

MS (APCI⁺) 623 (M + 1)

Ejemplo 305

1-acetil-N-(3-{4-[4-(acetilamino)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-
5 diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

1-acetil-N-(3-[4-(4-aminobencil)-1-piperidinil]propil)-N-(3,4-
diclorofenil)-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 303) (18 mg, 0,033 mmol) se
disolvió en tetrahidrofurano (0,3 ml). A la solución se agregaron trietilamina
10 (5,0 mg, 0,050 mmol) y cloruro de acetilo (3,4 mg, 0,043 mmol), y la mezcla
se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción
se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5 ml), y la mezcla
se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre
sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se
15 sometió a una cromatografía en columna de alúmina (alúmina 2 g, acetato de
etilo), y la fracción deseada se concentró a presión reducida para obtener el
compuesto que figura en el título (18 mg, 0,031 mmol, rendimiento 93 %)
como una sustancia oleosa incolora.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,363
20 minutos)

MS (APCI⁺) 587 (M + 1)

Ejemplo 306

25 N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(1H-tetrazol-1-il)bencil]-1-
piperazinil}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 2-clorhidrato de 1-[4-(1H-tetrazol-1-il)bencil]piperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 3,959 minutos)

MS (APCI⁺) 635 (M + 1)

Ejemplo 307

- 10 N-{3-[4-(trans-cinnamil)-1-piperazinil]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 trans-1-cinnamilpiperazina.

- 15 Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 4,565 minutos)

MS (APCI⁺) 593 (M + 1)

Ejemplo 308

20

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-[3-(4-piperonil-1-piperazinil)propil]-4-piperidincarboxamida

- 25 De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando 1-piperonilpiperazina.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,392 minutos)

MS (APCI⁺) 611 (M + 1)

Ejemplo 309

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(1H-tetrazol-1-il)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-[4-(1H-tetrazol-1-il)bencil]piperidina (Ejemplo de referencia 95-3).

10 Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 4,429 minutos)

MS (APCI⁺) 634 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,2-1,4 (2H, m), 1,4-2,0 (11H, m), 2,15-2,3 (3H, m), 2,45-2,7 (2H, m), 2,62 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,74 (3H, s), 2,8-2,9 (2H, m), 3,6-
15 3,8 (4H, m), 7,03 (1H, dd, J=8,6, 2,6 Hz), 7,27-7,36 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,60 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,95 (1H, s)

Ejemplo 310

20 N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[2-(1H-tetrazol-1-il)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-[2-(1H-tetrazol-1-il)bencil]piperidina (Ejemplo de referencia 96).

25 Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 4,111 minutos)

MS (APCI⁺) 634 (M + 1)

Ejemplo 311

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-(4-nitrobencil)-1-
5 piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el
título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-(4-nitrobencil)piperidina.
Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 100 % (tiempo de retención 4,444
10 minutos)

MS (APCI⁺) 611 (M + 1)

Ejemplo 312

15 N-{3-[4-(4-aminobencil)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-1-
(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar a la síntesis de 1-acetil-N-{3-[4 (4-
aminobencil)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-
20 piperidincarboxamida (Ejemplo 303), el compuesto que figura en el título se
obtuvo utilizando N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-(4-
nitrobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 311)
como un material de partida.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,363
25 minutos)

MS (APCI⁺) 581 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,3-1,9 (13H, m), 2,00 (2H, s), 2,05-2,35 (3H, m), 2,43
(2H, d, J=5,4 Hz), 2,45-2,65 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,13 (2H, br d, J=11,0 Hz),

3,63-3,76 (4H, m), 6,61 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,35 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 313

5

N-[3-(4-{4-[bis (metilsulfonil)amino]bencil}-1 piperidinil)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

Ejemplo 313-2

10

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-[3-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]bencil}-1-piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida

N-(3-[4-(4-aminobencil)-1-piperidinil]propil)-N (3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 312) (30 mg, 0,052 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,3 ml). A la solución se agregaron trietilamina (10,5 mg, 0,10 mmol) y cloruro de metansulfonilo (8,9 mg, 0,078 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución se agregó además trietilamina (10,5 mg, 0,10 mmol) y cloruro de metansulfonilo (8,9 mg, 0,078 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (7 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El concentrado se sometió a una cromatografía en columna de alúmina (alúmina 4 g, acetato de etilo), y la fracción eluida primero se concentró a presión reducida para obtener N-[3-(4-{4-[bis (metilsulfonil)amino]bencil}-1-piperidinil)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-

(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida (12 mg, 0,016 mmol, 31 %) como una sustancia oleosa incolora.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 95 % (tiempo de retención 3,886 minutos)

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,4 (2H, m), 1,4-2,0 (10H, m), 2,1-2,4 (4H, m), 2,5-2,7 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,83 (2H, br d, J=10,4 Hz), 3,40 (6H, s), 3,6-3,8 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J=8,4,2,6 Hz), 7,17-7,4 (5H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

- La fracción eluida después se concentró a presión reducida, N-(3,4-
10 diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-[3-(4-{4-[(metilsulfonil)amino]bencil}-1 piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida (13 mg, 0,020 mmol, 38 %) como una sustancia oleosa incolora.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 98 % (tiempo de retención 4,125 minutos)

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-1,3 (2H, m), 1,35-2,0 (10H, m), 2,1-2,35 (4H, m), 2,4-2,7 (2H, m), 2,50 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,74 (3H, s), 2,83 (2H, br d, J=10,8 Hz), 2,99 (3H, s), 3,6-3,8 (4H, m), 7,03 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 7,12-7,2 (3H, m), 7,2-7,4 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

20 Ejemplo 314

N-(3-{4-[4-(acetilamino)bencil]-1 piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

- 25 De una manera similar a la síntesis de-acetil-N-(3-{4-[4-(acetilamino)bencil]-1-piperidinil}propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 305), se obtuvo el compuesto que figura en el título utilizando N-{3-[4-(4 aminobencil)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4

diclorofenil)-1-(metilsulfonyl)-4-piperidincarboxamida (Ejemplo 312) como un material de partida.

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,679 minutos)

5 MS (APCI⁺) 623 (M + 1)

Ejemplo 315

10 1-acetil-N-{3-[4-(4-cianobencil)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-(4-cianobencil)piperidina (Ejemplo de referencia 93).

15 Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 92 % (tiempo de retención 4,607 minutos)

MS (APCI⁺) 555 (M + 1)

Ejemplo 316

20

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[metil (metilsulfonyl)amino]bencil}-1 piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida

25 De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4 [metil (metilsulfonyl)amino]bencil}piperidina (Ejemplo de referencia 98-3). Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 99 % (tiempo de retención 4,338 minutos)

MS (APCI⁺) 637 (M + 1)

Ejemplo 317

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-piperonil-1-piperidinil)propil]-4-
5 piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-piperonilpiperidina (Ejemplo de referencia 94).

10 Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 96 % (tiempo de retención 4,916 minutos)
MS (APCI⁺) 574 (M + 1)

Ejemplo 318

15 1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-morfolinobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

De una manera similar al Ejemplo 211, el compuesto que figura en el
20 título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-(4-morfolinobencil)piperidina (Ejemplo de referencia 97).

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 87 % (tiempo de retención 4,634 minutos)
MS (APCI⁺) 615 (M + 1)

25

Ejemplo 319

N-{3-[4-(4-cianobencil)-1-piperidinil]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 clorhidrato de 4-(4-cianobencil)piperidina (Ejemplo de referencia 93)

Análisis de HPLC (220 nm): pureza 99 % (tiempo de retención 4,236 minutos)

MS (APCI⁺) 591 (M + 1)

10

Ejemplo 320

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[metil-(metilsulfonil)amino]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

15

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-[metil-(metilsulfonil)amino]bencil}piperidina (Ejemplo de referencia 98-3). Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 97 % (tiempo de retención 4,291 minutos)

20 MS (APCI⁺) 673 (M + 1)

Ejemplo 321

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-[3-(4-piperonil-1-piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida

25

De una manera similar al Ejemplo 215, el compuesto que figura en el título se sintetizó utilizando clorhidrato de 4-piperonilpiperidina (Ejemplo de referencia 94).

Análisis de HPLC (220 nm): pureza del 93 %

5 MS (APCI⁺) 610 (M + 1)

Ejemplo 322

10 N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-[3-(4-oxo-1-piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar el descrito para el Ejemplo 190 a partir de clorhidrato monohidrato de 4-piperidona, rendimiento 43 %.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55-2,05 (6H, m), 2,15-2,75 (13H, m), 2,74 (3H, s), 3,65-3,8 (4H, m), 7,05 (1H, dd, J=2,5, 8,6 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo 323

20

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(metilamino)-1-piperidinil]propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

25 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 196 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo 322, rendimiento 97 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45-2,05 (12H, m), 2,1-2,4 (3H, m), 2,45-2,95 (5H, m), 2,51 (3H, s), 2,74 (3H, s), 3,6-3,8 (4H, m), 4,2 (1H, br), 7,06 (1H, dd, J=2,5, 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz)

5 Ejemplo 324

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[[4-(4-fluorofenil)sulfonil](metil)amino]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

10 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 195 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo 323, rendimiento 88 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,3-2,05 (12H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,95 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,74 (3H, s), 3,55-3,9 (5H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,1-
15 7,25 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,75-7,9 (2H, m)

Ejemplo 325

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[[4-(4-metoxifenil)sulfonil](metil)amino]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida
20

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 195 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo 323 y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo,
25 rendimiento 87 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,3-2,05 (12H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,9 (4H, m), 2,72 (3H, s), 2,74 (3H, s), 3,55-3,9 (5H, m), 3,87 (3H, s), 6,96 (2H, d, J=9,2

Hz), 7,01 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,73 (2H, d, J=9,2 Hz)

Ejemplo 326

5

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(4-fluorofenil)sulfinil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonyl)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 62-2, rendimiento 53 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-2,05 (12H, m), 2,1-3,0 (8H, m), 2,74 (3H, s), 3,55-3,85 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,15-7,3 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,5-7,7 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz)

15

Ejemplo 327

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(4-etoxifenil)sulfonyl]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

20

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 179 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 99, rendimiento 88 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-2,1 (12H, m), 1,46 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,05 (3H, s), 2,2-2,5 (4H, m), 2,7-3,0 (4H, m), 3,55-3,9 (3H, m), 4,11 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,4-4,65 (1H, m), 6,99 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,01 (1H, dd, J=2,4, 8,5 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,8 Hz)

25

Ejemplo 328

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(4-etoxifenil)sulfonil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

5

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 99, rendimiento 92 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,4-2,1 (12H, m), 1,46 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-3,0 (5H, m), 2,73 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 4,11 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,99 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J=2,5, 8,4 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,75 (2H, d, J=9,0 Hz)

10

Ejemplo 329

15

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(trifluorometil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 57 (428 mg, 1,00 mmol), el compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 28 (336 mg, 1,20 mmol), yoduro de potasio (199 mg, 1,20 mmol), y carbonato de potasio (498 mg, 3,60 mmol) en acetonitrilo (24 ml) se agitó a 80° C durante 13 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, al residuo se agregó acetato de etilo (40 ml), la capa orgánica se lavó con agua (10 ml), hidróxido de sodio acuoso 1 N (2 x 5 ml), y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo). Las fracciones

20

25

que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a presión reducida. Al residuo se agregó éter diisopropílico, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico, se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (393 mg, 0,62 mmol, 62 %) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,05 (13H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,9 (4H, m), 2,57 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,74 (3H, s), 3,55-3,85 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,52 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 330

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-[3-(4-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-1-piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 329 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 100, rendimiento 72 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,05 (12H, m), 2,1-2,4 (3H, m), 2,4-3,0 (5H, m), 2,74 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 7,00 (1H, dd, J=2,6, 8,2 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,00 (2H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo 331

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(4-isopropoxifenil)sulfonil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 329 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 101, rendimiento 84 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,38 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,5-2,05 (12H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-3,0 (5H, m), 2,74 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 4,65 (1H, sept, J=6,0 Hz), 6,97 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J=9,0 Hz)

Ejemplo 332

10

N-(3-{4-[(4-tert-butilfenil)sulfonil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 329 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 102, rendimiento 67 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,35 (9H, s), 1,5-2,1 (12H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-3,0 (5H, m), 2,74 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,6, 8,2 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,56 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,77 (2H, d, J=8,6 Hz)

20

Ejemplo 333

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-[3-(4-{4-(trifluorometoxi)fenil}sulfonil}-1-piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida

25

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 329 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 103, rendimiento 74 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45-2,1 (12H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-3,05 (5H, m),
 5 2,74 (3H, s), 3,5-3,85 (4H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,91 (2H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo 334

10

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-[3-(4-{[4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}-1-piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 329 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 104, rendimiento 86 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45-2,1 (12H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,65 (2H, m),
 15 2,73 (3H, s), 2,8-3,05 (3H, m), 3,13 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,07 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,16 (2H, d, J=8,6 Hz)
 20

Ejemplo 335

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-isobutirilbencil)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida
 25

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 329 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 105, rendimiento 80 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-2,05 (13H, m), 1,21 (6H, d, J=7,1 Hz), 2,1-2,35
5 (3H, m), 2,45-2,9 (4H, m), 2,57 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,74 (3H, s), 3,54 (1H, sept, J=7,1 Hz), 3,55-3,8 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,88 (2H, d, J=8,1 Hz)

10 Ejemplo 336

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(1-hidroxi-2-metilpropil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

15 A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo 335 (318 mg, 0,50 mmol) en una mezcla de metanol (5 ml) y THF (5 ml) se agregó borhidruro de sodio (38 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de agregar ácido clorhídrico 1 N (2 ml). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 30
20 minutos, se agregó hidróxido de sodio acuoso 1 N (4 ml) y la mezcla se evaporó a presión reducida. Se agregó agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml, 2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida. Una mezcla de etanol y acetato de etilo se agregó al residuo, el
25 precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (280 mg, 0,44 mmol, rendimiento 88 %) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ: 0,77 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,00 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,1-2,05 (14H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,9 (4H, m), 2,51 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,75 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 4,29 (1H, d, J=7,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,08 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,21 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,35 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 337

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-isobutilbencil)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo 335 (318 mg, 0,50 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agregó trietilsilano (0,399 ml, 2,50 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se agregó hidróxido de sodio acuoso 1 N (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml, 2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de etilo/metanol = 1/0 a 9/1). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a presión reducida. Al residuo se agregó éter diisopropílico, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (236 mg, 0,38 mmol, rendimiento 76 %) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,89 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,1-2,05 (14H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,35-2,9 (4H, m), 2,43 (2H, d, J=7,4 Hz), 2,47 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,74

(3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 7,03 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,03 (4H, s), 7,31 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 338

5

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)benzoil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 329 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 106, rendimiento 69 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55-2,45 (15H, m), 2,45-3,0 (4H, m), 2,7 4 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,1-3,35 (1H, m), 3,6-3,85 (4H, m), 7,05 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,0-8,15 (4H, m)

15

Ejemplo 339

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{hidroxi[4-(metilsulfonil)fenil]metil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

20

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 336 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo 338, rendimiento 84 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,35 (16H, m), 2,45-3,05 (4H, m), 2,74 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 4,53 (1H, d, J=6,6 Hz), 7,02 (1H, dd, J=2,5,8,3 Hz), 7,30 (1H, d, J=2,5 Hz); 7,51 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz)

25

Ejemplo 340

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(etil{[4-(metilsulfanil)fenil]sulfonil}amino)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

5

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 329 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 107, rendimiento 70 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,4-2,05 (12H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,9 (4H, m), 2,52 (3H, s), 2,74 (3H, s), 3,21 (2H, q, J=7,3 Hz), 3,5-3,85 (5H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,6 Hz)

10

Ejemplo 341

15

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(etil{[4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}amino)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo 340 (500 mg, 0,71 mmol) en una mezcla de metanol (5 ml) y diclorometano (5 ml) se agregó una solución de oxona (653 mg, 1,06 mmol) en agua (5 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida, se agregaron hidróxido de sodio acuoso 1 N (10 ml), agua (50 ml) y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y THF (2/1) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna (gel de sílice 10 g, acetato de

20

25

etilo/metanol 1/0 a 9/1). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporó a presión reducida. Al residuo se agregó éter diisopropílico, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico, se secó a presión reducida para obtener el compuesto que
5 figura en el título (158 mg, 0,21 mmol, rendimiento 30 %) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,4-2,05 (12H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,95 (4H, m), 2,74 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,26 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,5-3,85 (5H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,53 (1H,
10 d, J=8,4 Hz), 7,95-8,15 (4H, m)

Ejemplo 342

N-(3-clorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-
15 piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 165-4 (590 mg, 1,50 mmol), 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina (456 mg, 1,80 mmol), yoduro de potasio (249 mg, 1,50 mmol), y carbonato de
20 potasio (311 mg, 2,25 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Al residuo se agregó acetato de etilo (40 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml), hidróxido de sodio acuoso 1 N (3 x 10 ml), salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró
25 y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna (Daisogel IR-60-40/63-W 30 g, acetato de etilo/metanol 1/0 a 4/1). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a

presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (690 mg, 1,13 mmol, 75 %) como una espuma incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,05 (13H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,9 (4H, m), 2,61 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,73 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 7,0-7,15 (1H, m), 7,19 (1H, br s), 7,32 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J=5,4 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo 343

10 N-(3-cloro-4-metilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarbóxima

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 108 (355 mg, 0,70 mmol) y trietilamina (0,585 ml) en diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de 1-(metilsulfonil)-4-piperidincarbonilo (474 mg, 2,10 mmol) a 0° C, y la mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se templó con agua (5 ml), el solvente orgánico se eliminó a presión reducida, y se agregó acetato de etilo al residuo. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a una cromatografía en columna (Fuji Silysia Chromatorex NH-DM1020 30 g, acetato de etilo/hexano 1/1 a 3/1). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (416 mg, 0,67 mmol, 95 %) como una espuma incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,15-2,35 (3H, m), 2,41 (3H, s), 2,45-2,9 (4H, m), 2,61 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,73 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,55-3,8 (4H,

m), 6,95 (1H, dd, J=2,2 Hz, 7,8 Hz), 7,17 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,28 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 344

5

N-[3-(metilsulfanil)fenil]-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 343 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 109, rendimiento 94 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,15-2,4 (3H, m), 2,4-2,95 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,61 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,73 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 6,89 (1H, ddd, J=1,3 Hz, 1,9 Hz, 7,5 Hz), 7,00 (1H, t, J=1,9 Hz), 7,15-7,4
15 (2H, m), 7,32 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo 345

1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-[3-
20 (metilsulfonil)fenil]-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 341 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo 344, rendimiento 43 %.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,05 (13H, m), 2,05-2,4 (3H, m), 2,4-2,95 (4H, m), 2,62 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,73 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,6-3,8 (4H, m), 7,33 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,49 (1H, ddd, J=1,1 Hz, 1,9 Hz, 7,9 Hz), 7,69

(1H, brt, J=7,9 Hz), 7,79 (1H, t, J=1,9 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,97 (1H, br d, J=7,6 Hz)

Ejemplo 346

5

N-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 343 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 110, rendimiento 90 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,15-2,35 (3H, m), 2,4-2,95 (4H, m), 2,52 (3H, s), 2,61 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,72 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 7,06 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz)

15

Ejemplo 347

1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-piperidincarboxamida

20

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 341 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo 346, rendimiento 46 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,05 (13H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,9 (4H, m), 2,61 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,73 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,6-3,8 (4H, m), 7,32 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,04 (2H, d, J=8,4 Hz)

25

Ejemplo 348

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-
5 1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 343 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 111, rendimiento 95 %.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,9 (4H, m), 2,61 (2H, d, J=5,8 Hz), 2,73 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 7,05 (1H, ddd, J=2,6 Hz, 4,4 Hz, 8,8 Hz), 7,15-7,4 (2H, m), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz)

15 Ejemplo 349

N-(3,4-difluorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

20 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 343 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 112, rendimiento 70 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,05 (13H, m), 2,1-2,35 (3H, m), 2,45-2,9 (4H, m), 2,61 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,74 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 6,85-7,4
25 (3H, m), 7,32 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo 350

N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 343 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 113, rendimiento 96 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,0-2,4 (5H, m), 2,45-3,0 (8H, m), 2,61 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,73 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 6,86 (1H, dd, J=2,0 Hz, 7,9 Hz), 6,96 (1H, br s), 7,23 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 351

N-(3,4-dimetilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 343 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 114, rendimiento 95 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,0 (13H, m), 2,1-2,4 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,4-2,95 (4H, m), 2,61 (2H, d, J=6,4 Hz), 2,73 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,55-3,8 (4H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,2 Hz)

Ejemplo 352

N-(3-cloro-4-isopropilfenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 115 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 25. Rendimiento 33 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,30 (2H, m), 1,28 (6H, d, J 7,0 Hz) 1,50-2,00 (9H, m), 2,23-2,30 (3H, m), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,50-2,70 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,80-2,90 (3H, m), 3,42 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 3,57-3,74 (5H, m), 6,90-7,11 (5H, m), 7,16 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,6 Hz)

10 Ejemplo 353

1-acetil-N-(3-cloro-4-isopropilfenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida

- 15 El compuesto que figura en el título, se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 115 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 16. Rendimiento 87 %.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,40 (2H, m), 1,28 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,50-1,97 (11H, m), 2,05 (3H, s), 2,23-2,42 (4H, m), 2,48 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,80-2,93 (3H, m), 3,42 (1H, septeto, J = 7,0 Hz), 3,60-3,80 (3H, m), 4,47-4,54 (1H, m), 6,70-7,10 (5H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz)
- 20

Ejemplo 354

- 25 N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-[3-(4-{4-[(propilamino)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 116-2 (216 mg, 0,5 mmol), el compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 57 (214 mg, 0,65 mmol), yoduro de potasio (83 mg, 0,5 mmol), carbonato de potasio (276 mg, 2 mmol) y acetonitrilo (3 ml) se
 5 agitó a 80° C durante 8 h. El solvente se eliminó al vacío. Al residuo se agregó diclorometano (5 ml) y todo se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 8 g, acetato de etilo a acetato de etilo/metanol = 4/1) para obtener el compuesto que figura en el título (224 mg, 65 %) como un
 10 polvo amorfo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,10-1,40 (2H, m), 1,41-1,97 (13H, m), 2,10-2,31 (3H, m), 2,51-2,60 (2H, m), 2,59 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,74 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 2,92 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,61-3,76 (4H, m), 4,39 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz),
 15 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 355

N-[3-(4-{4-[(ciclohexilamino)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-N-(3,4-
 20 diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 117-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 354. Rendimiento 59 %.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00-1,40 (6H, m), 1,40-2,00 (17H, m), 2,20-2,31 (3H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,58 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,74 (3H, s), 2,80-2,85 (2H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 4,38 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H,

dd, $J = 8,4$ Hz, $2,2$ Hz), $7,25$ (2H, d, $J = 8,4$ Hz), $7,31$ (1H, d, $J = 2,2$ Hz), $7,52$ (1H, d, $J = 8,4$ Hz), $7,77$ (2H, d, $J = 8,4$ Hz)

Ejemplo 356

5

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(4-morfolinilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 118-3 (886 mg, 2,7 mmol), el compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 57 (974 mg, 2,3 mmol), yoduro de potasio (378 mg, 2,3 mmol), carbonato de potasio (473 mg, 3,4 mmol) y acetonitrilo (20 ml) se mantuvo a reflujo durante 8,5 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y todo se lavó sucesivamente con agua (50 ml), hidróxido de sodio acuoso 1 N (50 ml x 2) y una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 30 g, acetato de etilo a acetato de etilo/metanol = 8/1) para obtener el compuesto que figura en el título (1,41 g, 86 %) como un polvo amorfo de color amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10-1,40 (2H, m), 1,50-2,00 (11H, m), 2,10-2,30 (3H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,60 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,74 (3H, m), 2,80-2,86 (2H, m), 2,70-3,02 (4H, m), 3,62-3,77 (8H, m), 7,07 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $2,2$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)

Ejemplo 357

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 119-4 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 354. Rendimiento 36 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,40-2,00 (11H, m), 2,10-2,40 (3H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,56 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,73 (3H, s), 2,80-2,85 (2H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 7,03 (1H, dd, J=8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,13-7,36 (18H, m), 7,51 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 358

Clorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(2H-tetrazol-5-il)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (15 ml) se agregó a una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo 357 (263 mg, 0,3 mmol) en acetato de etilo-metanol (2/5, 7 ml) y esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de metanol-acetato de etilo (1/1) para obtener el compuesto que figura en el título (196 mg, 97 %) como un polvo cristalino incoloro.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,50-2,01 (10H, m), 2,25-2,40 (1H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,88-3,16 (5H, m), 3,54-3,67 (4H, m), 3,72-3,81 (2H, m), 7,34-7,46 (4H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo 359

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(dietilamino)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

5

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 120-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 356. Rendimiento 80 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,13 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,20-1,40 (2H, m), 1,45-2,00 (11H, m), 2,19-2,31 (3H, m), 2,51-2,65 (2H, m), 2,57 (2H, d, J = 5,8 Hz), 2,74 (3H, s), 2,79-2,85 (2H, m), 3,23 (4H, q, J = 7,0 Hz), 3,61-3,76 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,4 Hz)

15 Ejemplo 360

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(1-piperidinilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

20 El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 121-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 356. Rendimiento 97 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-2,00 (19H, m), 2,10-2,31 (3H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,59 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,74 (3H, s), 2,80-2,86 (2H, m), 2,95-3,01 (4H, m), 3,62-3,76 (4H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 361

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

5

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 122-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 356. Rendimiento 79 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,40 (2H, m), 1,50-2,00 (15H, m), 2,10-2,31 (3H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,59 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,74 (3H, s), 2,80-2,85 (2H, m), 3,21-3,28 (4H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,4 Hz)

15 Ejemplo 362

N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

20 Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 123-4 (287 mg, 1,13 mmol), el compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 57 (428 mg, 1 mmol), yoduro de potasio (187 mg, 1,13 mmol), carbonato de potasio (415 mg, 3 mmol), acetonitrilo (5 ml) y DMF (5 ml) se agitó a 80° C durante 18 h. El solvente se eliminó al vacío. El
25 residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y la solución se lavó con sucesivamente agua (30 ml), hidróxido de sodio acuoso 1 N (30 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía de flash en columna (gel de sílice 25 g, acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=8/1) seguido de cristalización a partir de éter diisopropílico para obtener el compuesto que figura en el título (317 mg, 52 %) como un polvo cristalino incoloro.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,21-1,34 (2H, m), 1,40-1,97 (11H, m), 2,10-2,30 (3H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 2,57 (2H, d, J = 5,8 Hz), 2,74 (3H, s), 2,78-2,84 (2H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 5,40-6,20 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz)

10

Ejemplo 363

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-{[isopropil (metil)amino]sulfonil}bencil)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

15

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 125-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 356. Rendimiento 67 %.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,98 (6H, m), 1,10-1,3 (2H, m), 1,40-2,00 (11H, m), 2,10-2,31 (3H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,57 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,71 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,79-2,85 (2H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 4,21 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,4 Hz)

25 Ejemplo 364

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(dimetilamino)carbonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 124-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 356. Rendimiento 30 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,12-1,40 (2H, m), 1,40-2,00 (11H, m), 2,10-2,40 (3H, m), 2,40-2,63 (2H, m), 2,53 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,74 (3H, s), 2,74-2,90 (2H, m), 3,00 (3H, brs), 3,10 (3H, brs), 3,62 (4H, m), 7,02-7,06 (1H, m), 7,15 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,34 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz)

10

Ejemplo 365

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(isopropilamino)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

15

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 126-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 362. Rendimiento 58 %.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,08 (6H, m), 1,16-1,40 (2H, m), 1,40-1,99 (10H, m), 2,10-2,31 (4H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,58 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,70 (3H, s), 2,80-2,89 (2H, m), 3,42-3,55 (1H, m), 3,62-3,76 (4H, m), 4,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,6 Hz)

25 Ejemplo 366

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(4-fluoroanilino)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 127-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 362. Rendimiento 8,4 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,40 (2H, m), 1,40-2,00 (11H, m), 2,10-2,20 (3H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,55 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,74 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 3,61-3,76 (5H, m), 6,89-7,06 (5H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,0 Hz)

10 Ejemplo 367

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-{[metoxi (metil)amino]sulfonil}bencil)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

- 15 El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 128-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 356. Rendimiento 62 %.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23-1,30 (2H, m), 1,56-1,97 (10H, m), 2,20-2,31 (3H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 2,60 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,74 (3H, s), 2,70-2,90 (2H, m), 2,78 (3H, s), 3,62-3,80 (5H, m), 3,82 (3H, s), 7,03 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz)
- 20

Ejemplo 368

25

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(metilamino)carbonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 129-2 utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo 362. Rendimiento 63 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,40-2,00 (11H, m), 2,10-2,40 (3H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,55 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,74 (3H, s), 2,80-2,85 (2H, m), 3,01 (3H, d, J = Hz), 3,61-3,76 (4H, m), 6,12 (1H, brq, J = 4,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,0 Hz)

10 Ejemplo 369

N-[3-(4-{4-[(tert-butilamino)carbonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

15 El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 130-2 utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo 362. Rendimiento 67 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,55-2,00 (11H, m), 2,20-2,30 (3H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,55 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,74 (3H, s), 20 2,75-2,84 (2H, m), 3,59-3,76 (4H, m), 5,91 (1H, brs), 7,03 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 370

25

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(4-morfolinilcarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 131-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 362. Rendimiento 65 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,20 (2H, m), 1,50-2,00 (11H, m), 2,20-2,32 (3H, m), 2,54 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,50-2,62 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,80-2,86 (2H, m), 3,50-3,80 (12H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz)

10 Ejemplo 371

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(1-pirrolidinilcarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

15 El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 132-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 362. Rendimiento 52 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,40-2,00 (16H, m), 2,10-2,40 (3H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 2,53 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,74 (3H, s), 2,83-2,89 (2H, m), 3,41-3,47 (2H, m), 3,61-3,76 (5H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo 372

25

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-{[(5-metil-3-isoxazolil)amino]sulfonil}bencil)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 133-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 362. Rendimiento 10 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,50-2,00 (8H, m), 2,10-2,40 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,40-2,60 (4H, m), 2,72 (3H, s), 2,75-2,90 (2H, m), 3,30-3,80 (10H, m), 6,08 (1H, s), 7,13 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,0 Hz)

10 Ejemplo 373

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfanil)fenoxi]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

- 15 El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 134-2 utilizando un método similar al descrito para el Ejemplo 362. Rendimiento 30 %.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,60-2,00 (10H, m), 2,10-2,37 (5H, m), 2,44 (3H, s), 2,52-2,74 (4H, m), 2,74 (3H, s), 3,64-3,76 (4H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 6,84
20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo 374

- 25 N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 135-2 utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo 362. Rendimiento 54 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,66-2,05 (10H, m), 2,10-2,39 (5H, m), 2,50-2,74 (4H, m), 2,74 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,65-3,77 (4H, m), 4,30-4,50 (1H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo 375

10

N-[3-(4-{4-[(tert-butilamino)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 136-2 utilizando un método similar al descripto para el Ejemplo 362. Rendimiento 54 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,22 (9H, s), 1,49-2,05 (11H, m), 2,24-2,28 (3H, m), 2,51-2,70 (2H, m), 2,57 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,74 (3H, s), 2,75-2,89 (2H, m), 3,62-3,76 (4H, m), 4,60 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 376

1-acetil-N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil)propil)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 123-4 (280 mg, 1,1 mmol), el compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 11-2 (371 mg, 1 mmol), yoduro de potasio (183 mg, 1,1 mmol), carbonato de potasio (415 mg, 3 mmol), acetonitrilo (3 ml) y DMF (3 ml) se agitó a 80° C durante 20 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y todo se lavó sucesivamente con agua (20 ml x 2), hidróxido de sodio acuoso 1 N (20 ml x 2), agua (20 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=8/1 a 3/2) seguido de cristalización a partir de éter dietílico para obtener el compuesto que figura en el título (252 mg, 46 %) como un polvo cristalino incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,18-1,45 (2H, m), 1,56-1,87 (11H, m), 2,04 (3H, s), 2,23-2,40 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,57 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,80-2,90 (3H, m), 3,60-3,79 (3H, m), 4,47-4,54 (1H, m), 5,40-6,20 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz)

20 Ejemplo 377

1-acetil-N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

25 Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 123-4 (280 mg, 1,1 mmol), el compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 56-3 (392 mg, 1 mmol), yoduro de potasio (183 mg, 1,1 mmol), carbonato de potasio (415 mg, 3 mmol), acetonitrilo (3 ml) y

DMF (3 ml) se agitó a 80° C durante 20 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y todo se lavó sucesivamente con agua (20 ml x 2), hidróxido de sodio acuoso 1 N (20 ml x 2), agua (20 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=8/1 a 3/2) seguido de cristalización a partir de éter dietílico para obtener el compuesto que figura en el título (320 mg, 55 %) como un polvo cristalino incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,19-1,34 (2H, m), 1,40-1,87 (11H, m), 2,05 (3H, s), 2,23-2,42 (4H, m), 2,57 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,79-2,92 (3H, m), 3,61-3,81 (3H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 5,60-6,20 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,0 Hz)

15

Ejemplo 378

N-[3-(4-{4-[(tert-butilamino)sulfonyl]benzyl}-1-piperidinyl)propyl]-1-(methylsulfonyl)-N-phenyl-4-piperidinecarboxamide

20

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 136-2 (382 mg, 1,1 mmol), el compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 159 (359 mg, 1 mmol), yoduro de potasio (183 mg, 1,1 mmol), carbonato de potasio (415 mg, 3 mmol), acetonitrilo (5 ml) y DMF (5 ml) se agitó a 80 ° C durante 15 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y esta solución se lavó sucesivamente con agua (20 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se

25

concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 20 g, acetato de etilo a acetato de etilo/metanol = 8/1; alúmina 10 g, acetato de etilo) para obtener el compuesto que figura en el título (326 mg, 52 %) como un polvo amorfo incoloro.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23 (6H, s), 1,20-1,40 (2H, m), 1,43-1,96 (14H, m), 2,20-2,31 (3H, m), 2,44-2,58 (2H, m), 2,56 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,72 (3H, s), 2,80-2,92 (2H, m), 3,64-3,73 (4H, m), 4,50 (1H, s), 7,13-7,17 (2H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,34-7,49 (3H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz)

10 Ejemplo 379

1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

- 15 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 179 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 86-2. Rendimiento 77 %.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,38 (2H, m), 1,41-1,92 (11H, m), 2,06 (3H, s), 2,22-2,47 (4H, m), 2,62 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,75-2,95 (3H, m), 3,05 (3H, s),
20 2,60-2,84 (3H, m), 4,47-4,60 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,30-7,35 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo 380

- 25 N-(3-{4-[4-(butilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 139-2. Rendimiento 75 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,20-2,00 (17H, m), 2,10-2,35
5 (3H, m), 2,47-2,68 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,75-2,85 (2H, m), 3,00-3,12 (2H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,04 (1H, dd, J=2,4,8,6 Hz), 7,28-7,35 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,80 (2H, d, J=8,6 Hz).

Ejemplo 381

10

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-({4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}sulfonil)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
15 procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 144-7. Rendimiento 30 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,58-2,03 (12H, m), 2,10-2,35 (3H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,78 (6H, s), 2,85-3,00 (3H, m), 3,55-3,80 (4H, m), 7,02
20 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,27 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,05 (2H, d, J=8,8 Hz).

Ejemplo 382

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-
25 (metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto

que figura en el título del Ejemplo de referencia 137-2. Rendimiento 88 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,28 (3H, t, J=7,6), 1,40-2,00 (11H, m), 2,10-2,35 (3H, m), 2,45-2,70 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,75-2,90 (2H, m), 3,10 (2H, q, J=7,6 Hz), 3,60-3,80 (4H, m), 7,03 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,27-7,35 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,80 (2H, d, J=8,0 Hz).

Ejemplo 383

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(propilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 138-2. Rendimiento 75 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,20-1,40 (2H, m), 1,50-2,00 (13H, m), 2,15-2,35 (3H, m), 2,48-2,70 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,74-2,90 (2H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,03 (1H, dd, J=2,4, 8,4 Hz), 7,28-7,35 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,80 (2H, d, J=8,2 Hz).

20 Ejemplo 384.

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(isopropilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

25 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 140-4. Rendimiento 82 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22-1,35 (2H, m), 1,30 (6H, d, J=6,8 Hz), 1,45-2,00 (11H, m), 2,15-2,35 (3H, m), 2,48-2,68 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,79-2,91 (2H, m), 3,09-3,29 (1H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,03 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 7,28-7,34 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,78 (2H, d, J=8,4 Hz).

5

Ejemplo 385

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(4-{[metoxi
(metil)amino]sulfonil}fenil)sulfonil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-
10 piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 145-3. Rendimiento 59 %.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,57-2,02 (12H, m), 2,15-2,35 (3H, m), 2,47-2,65 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,90-3,01 (3H, m), 3,58-3,80 (4H, m), 3,85 (3H, s), 7,02 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,06 (4H, s).

20 Ejemplo 386

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-({4-[(dietilamino)sulfonil]fenil}sulfonil)-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

25 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 146-3. Rendimiento 74 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,56 (6H, t, J=7,0 Hz), 1,60-2,02 (12H, m), 2,10-2,34 (3H, m), 2,48-2,65 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,85-3,00 (3H, m), 3,29 (4H, q, J=7,0 Hz), 3,57-3,80 (4H, m), 7,01 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,28 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,91 (4H, s).

5

Ejemplo 387

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(ciclopentilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

10

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 141-3. Rendimiento 89 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,18-1,40 (2H, m), 1,45-2,15 (19H, m), 2,18-2,35 (3H, m), 2,49-2,65 (4H, m), 2,70-2,95 (2H, m), 2,74 (3H, s), 3,40-3,58 (1H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,03 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,25-7,32 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,80 (2H, d, J=8,4 Hz).

15

Ejemplo 388

20

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(isobutilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 142-3. Rendimiento 84 %.

25

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,20-1,40 (2H, m), 1,45-2,00 (12H, m), 2,10-2,35 (4H, m), 2,48-2,65 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,77-2,90 (2H,

m), 2,98 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,60-3,80 (4H, m), 7,15 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,306 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,308 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,80 (2H, d, J=8,2 Hz).

5 Ejemplo 389

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{{[(4-fluorofenil)sulfanil]metil}}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

10 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 149-2. Rendimiento 90 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,15-2,00 (13H, m), 2,15-2,34 (3H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,75-2,90 (2H, m), 2,78 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,60-3,80 (4H, m), 6,92-7,07 (3H, m), 7,27-7,35 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo 390

20 N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{{[(4-fluorofenil)sulfonil]metil}}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 150-2. Rendimiento 77 %.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22-1,45 (2H, m), 1,57-2,05 (11H, m), 2,14-2,33 (3H, m), 2,44-2,67 (2H, m), 2,70-2,85 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,99 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,59-2,80 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,20-7,31 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,88-7,96 (2H, m).

Ejemplo 391

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfanil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 143-2. Rendimiento 92 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,18-1,35 (2H, m), 1,55-2,00 (11H, m), 2,15-2,33 (3H, m), 2,43-2,66 (4H, m), 2,47 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,75-2,88 (2H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,00-7,10 (3H, m), 7,19 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,6 Hz).

15 Ejemplo 392

N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-[3-(4-{[4-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]sulfonil}-1-piperidinil)propil]-4-piperidincarboxamida

20

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 147-3. Rendimiento 78 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,57-2,05 (17H, m), 2,20-2,34 (3H, m), 2,46-2,66 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,82-3,02 (3H, m), 3,25-3,33 (3H, m), 3,57-3,80 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,02 (4H, s).

Ejemplo 393

N-(3-{4-[4-(ciclopentilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-
N-fenil-4-piperidincarboxamida

5

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 403 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 141-3. Rendimiento 85 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,45-2,10 (19H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,42-2,63 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,75-2,90 (2H, m), 3,40-3,53 (1H, m),
10 3,62-3,79 (4H, m), 7,10-7,19 (2H, m), 7,20 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,35-7,50 (3H, m), 7,79 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo 394

15

N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[4-(ciclopentilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-
1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 412 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 141-3. Rendimiento 78 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,45-2,14 (19H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,45-2,65 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,79-2,90 (2H, m), 3,40-3,59 (1H, m),
20 3,61-3,80 (4H, m), 7,02-7,10 (1H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,26-7,40 (4H, m),
25 7,79 (2H, d, J=8,0 Hz).

Ejemplo 395

N-(4-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 343 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 151. Rendimiento 34 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23-1,45 (2H, m), 1,50-2,05 (11H, m), 2,15-2,65 (7H, m), 2,72 (3H, s), 2,88-3,00 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 7,15 (4H, d, J=6,6 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz).

10

Ejemplo 396

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-({4-[metil (metilsulfonil)amino]fenil)sulfonil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

15

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 148-6. Rendimiento 72 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55-2,05 (13H, m), 2,10-2,35 (3H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,80-3,00 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,58-3,85 (4H, m), 7,02 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,48-7,61 (3H, m), 7,85 (2H, d, J=8,8 Hz).

20

Ejemplo 397

25

N-(4-etilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 343 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 153. Rendimiento 90 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,27 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,42-2,00
5 (11H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,45-2,75 (6H, m), 2,72 (3H, s), 2,78-2,90 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,60-3,78 (4H, m), 7,03 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,0 Hz).

Ejemplo 398

10

N-(3-etilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
15 procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 343 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 152. Rendimiento 46 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,24 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,50-1,98
(11H, m), 2,17-2,35 (3H, m), 2,42-2,75 (6H, m), 2,72 (3H, s), 2,79-2,91 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,60-3,77 (4H, m), 6,92-9,98 (2H, m), 7,17-7,38 (4H, m),
20 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo 399

N-(4-butilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida
25

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 343 a partir del compuesto de preparación 155 que figura en el título. Rendimiento 95 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,20-2,03 (17H, m), 2,20-2,35
5 (3H, m), 2,45-2,72 (6H, m), 2,72 (3H, s), 2,78-2,90 (2H, m), 3,05 (3H, s),
3,60-3,79 (4H, m), 7,03 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H,
d, J=8,5 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,5 Hz).

Ejemplo 400

10

N-(4-tert-butilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-
piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
15 procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 343 a partir del compuesto
de preparación 156 que figura en el título. Rendimiento 94 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22-1,38 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,50-2,00 (11H, m),
2,21-2,33 (3H, m), 2,50-2,65 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,78-2,90 (2H, m), 3,05
(3H, s), 3,60-3,78 (4H, m), 7,05 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,0 Hz),
20 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,0 Hz).

Ejemplo 401

N-(4-ciclohexilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-
25 piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

471

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 343 a partir del compuesto de preparación 157 que figura en el título. Rendimiento 96 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20-2,00 (24H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,45-2,67 (4H, m), 2,72 (3H, s), 2,79-2,90 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,60-3,79 (4H, m), 7,03 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo 402

10

1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(4-propilfenil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 343 a partir del compuesto de preparación 154 que figura en el título. Rendimiento 89 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,20-1,40 (2H, m), 1,45-2,00 (13H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,45-2,70 (6H, m), 2,72 (3H, s), 2,79-2,90 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,60-3,78 (4H, m), 7,03 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,2 Hz).

Ejemplo 403

1-(metilsulfonil)-N-fenil-N-(3-{4-[4-(propilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 159 (0,36 g, 1,0 mmol), la del Ejemplo de referencia 138-2 (0,34 g, 1,2 mmol), KI (0,17 g,

1,0 mmol), K_2CO_3 (0,21 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (24 ml) se agitó a 80° C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se agregó agua (10 ml) y acetato de etilo (30 ml) al residuo. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (5 ml x 2) y con salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-metanol, 10/1, v/v) para obtener el compuesto que figura en el título (0,36 g, 0,60 mmol) como una pasta de color amarillo pálido. Rendimiento: 60 %.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1,00 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,15-1,40 (2H, m), 1,40-2,00 (13H, m), 2,15-2,35 (3H, m), 2,40-2,65 (4H, m), 2,72 (3H, s), 2,80-2,95 (2H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m), 7,75-7,85 (2H, m).

Ejemplo 404

15

N-[3-(4-{4-[(2-etoxietil)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

El Ejemplo de referencia del compuesto que figura en el título a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 159 y el del Ejemplo de referencia 164-3 se llevó a cabo según el procedimiento del Ejemplo 403. Rendimiento: 42 %.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1,02 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,15-1,40 (2H, m), 1,50-2,00 (11H, m), 2,20-2,65 (7H, m), 2,72 (3H, s), 2,80-2,95 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,37 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 3,60-3,80 (4H, m), 3,78 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 7,10-7,20 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m), 7,75-7,85 (2H, m).

Ejemplo 405

N-(3-clorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(propilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

- 5 El Ejemplo de referencia del compuesto que figura en el título a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 165-4 y el del Ejemplo de referencia 138-2 se llevó a cabo según el procedimiento del Ejemplo 412. Rendimiento: 69 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,15-1,40 (2H, m), 1,45-2,00
10 (13H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,45-2,65 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,75-2,90 (2H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,00-7,25 (2H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 7,75-7,85 (2H, m).

Ejemplo 406

15

N-(3-clorofenil)-N-[3-(4-{4-[(2-etoxietil)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

- 20 El Ejemplo de referencia del compuesto que figura en el título a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 165-4 y el del Ejemplo de referencia 16 4-3 se llevó a cabo según el procedimiento del Ejemplo 412. Rendimiento: 37 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,02 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,15-1,40 (2H, m), 1,45-2,00
(11H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,45-2,65 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,75-2,90 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,37 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,60-3,80 (4H, m), 3,78 (2H, t, J=6,6 Hz), 7,00-7,10 (1H, m), 7,15-7,40 (5H, m), 7,75-7,85 (2H, m).

Ejemplo 407

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-[(2-etoxietil)sulfonil]bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincaboxamida

- 5 El Ejemplo de referencia del compuesto que figura en el título a partir del compuesto del Ejemplo de referencia 57 y el del Ejemplo de referencia 164-3 se llevó a cabo según el procedimiento del Ejemplo 356. Rendimiento: 68 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,02 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,10-2,05 (13H, m), 2,15-2,35
10 (3H, m), 2,45-2,90 (6H, m), 2,74 (3H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 3,37 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,60-3,80 (4H, m), 3,78 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,35 (3H, m), 7,45-7,60 (1H, m), 7,75-7,85 (2H, m).

Ejemplo 408

15

N-(3-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil)propil)-4-piperidincaboxamida

- 20 La acilación del compuesto del Ejemplo de referencia 160 se llevó a cabo según el procedimiento del Ejemplo 343 para obtener el compuesto que figura en el título. Rendimiento: 91 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,40 (2H, m), 1,40-2,00 (11H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,45-2,65 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,83 (2H, d, J=11,2 Hz), 3,05 (3H, s),
25 3,60-3,80 (4H, m), 6,85-7,00 (2H, m), 7,05-7,20 (1H, m), 7,25-7,50 (3H, m), 7,80-7,90 (2H, m).

Ejemplo 409

1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarboxamida

La acilación del compuesto del Ejemplo de referencia 161 se llevó a
5 cabo según el procedimiento del Ejemplo 343 para obtener el compuesto que
figura en el título. Rendimiento: 96 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,40 (2H, m), 1,40-2,00 (11H, m), 2,10-2,35 (1H,
m), 2,29 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,45-2,65 (2H, m), 2,61 (2H, d, J=14,2 Hz), 2,73
(3H, s), 2,82 (2H, d, J=11,4 Hz), 3,05 (3H, s), 3,65-3,80 (2H, m), 3,71 (2H, t,
10 J=7,6 Hz), 7,25-7,40 (4H, m), 7,65-7,80 (2H, m), 7,80-7,90 (2H, m).

Ejemplo 410

N-(3-isopropilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-
15 piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

La acilación del compuesto del Ejemplo de referencia 162 se llevó a
cabo según el procedimiento del Ejemplo 343 para obtener el compuesto que
figura en el título. Rendimiento: 99 %.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,40 (2H, m), 1,25 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,40-2,00
(11H, m), 2,05-2,35 (3H, m), 2,40-2,65 (2H, m), 2,61 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,73
(3H, s), 2,85 (2H, d, J=10,2 Hz), 2,85-3,05 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,60-3,80
(4H, m), 6,90-7,00 (2H, m), 7,15-7,40 (4H, m), 7,80-7,90 (2H, m).

25 Ejemplo 411

N-(4-metilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-
piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

La acilación del compuesto del Ejemplo de referencia 163 se llevó a cabo según el procedimiento del Ejemplo 343 para obtener el compuesto que figura en el título. Rendimiento: 88 %.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,40 (2H, m), 1,45-2,00 (11H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,40 (3H, s), 2,40-2,65 (2H, m), 2,61 (2H, d, J=6,2 Hz), 2,72 (3H, s), 2,84 (2H, d, J=11,0 Hz), 3,05 (3H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,15-7,40 (4H, m), 7,80-7,90 (2H, m).

10 Ejemplo 412

Clorhidrato de N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[4-(isopropilsulfonyl)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonyl)-4-piperidincarboxamida

- 15 Una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 165-4 (500 mg, 1,27 mmol), el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 140-4 (484 mg, 1,53 mmol), KI (254 mg, 1,53 mmol), K₂CO₃ (263 mg, 1,91 mmol) y acetonitrilo (20 ml) se mantuvo a reflujo durante 18 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc-H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/MeOH (10/1) como un eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto del objeto se combinaron y se evaporaron para obtener un sólido amorfo. Este sólido se suspendió en 4N HCl/EtOAc (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego de eliminar el solvente al vacío, el residuo se cristalizó a partir de iPr₂O para obtener el compuesto que figura en el título (450 mg, 0,667 mmol, 53 %) como un sólido incoloro.
- 20
- 25

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,26 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,40-2,10 (11H, m) 2,20-2,60 (3H, m), 2,74 (3H, s), 2,70-3,40 (7H, m), 3,50-3,90 (6H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,45-7,60 (5H, m), 7,82 (2H, d, J=8,4 Hz)

Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,40-2,00 (13H, m),
 5 2,15-2,35 (3H, m), 2,45-2,70 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,75-2,90 (2H, m), 3,10-3,30 (1H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,15-7,40 (5H, m), 7,77 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 413

10

Clorhidrato de N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó por un procedimiento
 15 similar al empleado para el Ejemplo 412, utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 166-3 en un rendimiento del 35 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,23 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,30-2,10 (11H, m), 2,20-2,60 (3H, m), 2,74 (3H, s), 2,70-3,30 (8H, m), 3,40-3,90 (6H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,45-7,60 (5H, m), 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz)

20 Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,20-2,00 (13H, m), 2,10-2,40 (3H, m), 2,45-2,70 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,80-2,95 (2H, m), 3,10 (2H, q, J=7,4 Hz), 3,60-3,80 (4H, m), 7,00-7,40 (6H, m), 7,80 (2H, d, J=8,2 Hz)

25 Ejemplo 414

Clorhidrato de N-(3-{4-[4-(isopropilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó por un procedimiento similar al empleado para el Ejemplo 412 utilizando los compuestos obtenidos en el Ejemplo de referencia 159 y el Ejemplo de referencia 140-4 en un
5 rendimiento del 64 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,26 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,40-2,10 (11H, m), 2,20-2,60 (3H, m), 2,72 (3H, s), 2,75-3,20 (7H, m), 3,50-3,90 (6H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,45-7,60 (5H, m), 7,82 (2H, d, J=8,8 Hz)

Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,40-2,00 (13H, m),
10 2,10-2,35 (3H, m), 2,40-2,70 (4H, m), 2,72 (3H, s), 2,75-2,95 (2H, m), 3,10-3,30 (1H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 7,10-7,50 (7H, m), 7,77 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 415

15 Clorhidrato de N-(3-{4-[4-(etil sulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó por un procedimiento similar al empleado para el Ejemplo 412 utilizando los compuestos obtenidos
20 en el Ejemplo de referencia 159 y el Ejemplo de referencia 166-3 en un rendimiento del 46 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,23 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,20-2,10 (11H, m), 2,30-2,50 (3H, m), 2,73 (3H, s), 2,70-3,30 (8H, m), 3,40-3,90 (6H, m), 7,35 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,40-7,60 (5H, m), 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz)

25 Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-2,00 (13H, m), 1,28 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,15-2,38 (3H, m), 2,40-2,65 (4H, m), 2,72 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 3,11 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,60-3,80 (4H, m), 7,10-7,50 (7H, m), 7,80 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 416

Clorhidrato de 1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil)propil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidincarboxamida

A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 167 (500 mg, 0,949 mmol), Et₃N (0,397 ml, 2,85 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agregó por goteo una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 158 (428 mg, 1,90 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) manteniendo la temperatura a 0° C. Luego de agitar a 0° C durante 15 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora adicional. NaOH 1 N (20 ml) se agregó a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Fuji Silysia Chromatorex NH-DM1020) con hexano/ EtOAc (2/1) como un eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto del objeto se combinaron y se evaporaron para obtener un sólido amorfo. Este sólido se disolvió en EtOAc (1 ml) y a esta solución se agregó HCl 4 N/EtOAc (1 ml). Los precipitados resultantes se recogieron por filtración para obtener el compuesto que figura en el título (140 mg, 0,206 mmol, 22 %) como un sólido incoloro.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,40-2,10 (11H, m), 2,15-2,60 (3H, m), 2,73 (3H, s), 2,70-3,20 (6H, m), 3,11 (3H, s), 3,50-3,90 (6H, m), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,60-7,80 (4H, m), 7,89 (2H, d, J=8,6 Hz)

Ejemplo 417

Clorhidrato de N-(4-isopropilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto
5 obtenido en el Ejemplo de referencia 168 utilizando un procedimiento similar al empleado para el Ejemplo 416 en un rendimiento del 45 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,28 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,40-2,10 (11H, m), 2,15-2,60 (3H, m), 2,73 (3H, s), 2,70-3,20 (7H, m), 3,05 (3H, s), 3,40-3,90 (6H, m), 7,25 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,89
10 (2H, d, J=8,4 Hz)

Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,27 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,20-2,00 (13H, m), 2,20-2,40 (3H, m), 2,45-2,70 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,80-3,00 (3H, m), 3,05 (3H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 7,04 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz)

15

Ejemplo 418

Clorhidrato de N-(4-clorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

20

El compuesto que figura en el título se preparó a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 169 utilizando un procedimiento similar al empleado para el Ejemplo 416 en un rendimiento del 44 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,40-2,10 (11H, m), 2,20-2,60 (3H, m), 2,73 (3H,s),
25 2,70-3,20 (6H, m), 3,11 (3H, s), 3,40-3,85 (6H, m), 7,36 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,89 (2H, d, J=8,8 Hz)

Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-2,00 (13H, m), 2,10-2,35 (3H, m), 2,40-2,70 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,75-2,90 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,55-3,80 (4H,

m), 7,10 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 419

5

N-(3-metilfenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

A la solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 170
 10 (600 mg, 1,26 mmol), Et₃N (0,708 ml, 5,08 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agregó por goteo a solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 158 (569 mg, 2,52 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) manteniendo la temperatura a 0° C. Luego de agitar a 0° C durante 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora
 15 adicional. Se agregó NaOH 1 N (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Fuji Silysia Chromatorex NH-DM1020) con hexano/ EtOAc (2/1) como un eluyente. Las fracciones que contienen el compuesto del objeto
 20 se combinaron y se evaporaron para obtener un sólido amorfo, el cual se recrystalizó a partir de EtOAc-CH₂Cl₂ para obtener el compuesto que figura en el título (420 mg, 0,712 mmol, 56 %) como un sólido incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,15-2,00 (13H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,38 (3H, s), 2,40-2,70 (4H, m), 2,72 (3H, s), 2,75-2,90 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,60-3,80
 25 (4H, m), 6,92 (2H, d, J=7,0 Hz), 7,10-7,40 (4H, m), 7,84 (2H, d, J=8,0 Hz)

Ejemplo 420

Clorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

Una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de
 5 referencia 57 (705mg), 4-[4-(metilsulfonil)bencil]piperidina (500 mg),
 yoduro de potasio (274 mg), carbonato de potasio (342 mg) en acetonitrilo
 (15 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 8 horas. A la mezcla de
 reacción se agregaron acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). la capa orgánica
 separada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se
 10 filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a una
 cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/metanol=5/1). Las
 fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron a
 presión reducida para obtener un aceite incoloro (964 mg). A una solución del
 compuesto anterior (500mg) en metanol (5 ml) se agregó por goteo a solución
 15 de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (0,96 ml). Luego de 10
 minutos, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con
 éter diisopropílico y una pequeña cantidad de acetato de etilo para obtener el
 compuesto que figura en el título (521 mg) como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: d-1,4-2,1 (11H, m), 2,2-2,65 (3H, m), 2,65-3,2 (6H, m),
 20 2,73 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,4-3,85 (6H, m), 7,36 (1H, dd, J=2,3 Hz, 8,5 Hz),
 7,49 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,69 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,90
 (2H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 421

25

Clorhidrato de 1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(4-morfolinilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

A una solución agitada del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 171 (0,6 g, 1,13 mmol) y trietilamina (556 ml, 4,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó cloruro de 1-(metilsulfonil)-4-piperidincarbonilo (255 mg, 1,13 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó, calentándola a temperatura ambiente durante 10 horas. Las capas se separaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y diclorometano (10 ml x 2) y las orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml x 2) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó al vacío. El residuo oleoso se cromatografió en gel de sílice (40 g) con 4:1 acetato de etilo / metanol para obtener un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,95 (13H, m), 2,20-2,35 (3H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 2,59 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,72 (3H, s), 2,77-2,90 (2H, m), 2,96-3,02 (4H, m), 3,64-3,77 (8H, m), 7,15 (2H, dd, J = 2,2, 5,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 10,2 Hz), 7,38-7,45 (3H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,2 Hz)

Este aceite disuelto en acetato de etilo / metanol (1:1) (20 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (500 ml). La sustancia amorfa blanca se filtró y se lavó con éter diisopropílico (10 ml) luego de eliminar el solvente. El compuesto que figura en el título se obtuvo como una sustancia amorfa blanca (355 mg, rendimiento 46 %) luego de secar al vacío.

Ejemplo 422

25

Clorhidrato de N-(3-clorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(4-morfolinilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título (391 mg, rendimiento 88 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 421 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 172 (350 mg) y cloruro de 1 (metilsulfonil)-4-piperidincarbonilo (280 mg).

- 5 Base libre: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20-1,95 (13H, m), 2,22-2,38 (3H, m), 2,45-2,61 (2H, m), 2,60 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,73 (3H, s), 2,77-2,90 (2H, m), 2,97-3,02 (4H, m), 3,64-3,77 (8H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,19-7,32 (3H, m), 7,38 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,0$ Hz)

10 Ejemplo 423

Clorhidrato de 1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(4-metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

- 15 El compuesto que figura en el título (167 mg, rendimiento 63 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 421 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 173 (200 mg).
Base libre: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10-1,40 (2H, m), 1,44-2,00 (11H, m), 2,16-2,36 (3H, m), 2,44-2,57 (2H, m), 2,61 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,72 (3H, s), 2,81-2,86 (2H, brd), 3,05 (3H, s), 3,64-3,73 (4H, m), 7,15 (2H, dd, $J = 2,2, 8,0$ Hz),
20 7,32 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37-7,45 (3H, m), 7,84 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)

Ejemplo 424

- 25 Clorhidrato de N-(3-clorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(4-metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título (206 mg, rendimiento 52 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 421 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 174 (300 mg).

5 Ejemplo 425

N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida

10 El compuesto que figura en el título (137 mg, rendimiento 18 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 179 a partir de clorhidrato de 4-(4-piperidinilmetil)benzamida (390 mg) y N (3-cloropropil)-1-(metilsulfonil)-N-fenil-4-piperidincarboxamida (500 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,20 (2H, m), 1,22-1,98 (11H, m), 2,15-2,38 (3H, m), 2,40-2,51 (2H, m), 2,57 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,72 (3H, s), 2,82-2,87 (2H, brd), 3,64 3,72 (4H, m), 5,4-6,2 (2H, br), 7,13-7,22 (4H, m), 7,38 7,44 (3H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo 426

20

N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3-clorofenil)-1-(metilsulfonil)piperidincarboxamida

25 El compuesto que figura en el título (235 mg, rendimiento 32 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 179 a partir de clorhidrato de 4-(4-piperidinilmetil)benzamida (357 mg) y N (3-clorofenil)-N-(3-cloropropil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida (500 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,39 (2H, m), 1,43-2,00 (11H, m), 2,13-2,36 (3H, m), 2,43-2,64, (2H, m), 2,57 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,73 (3H, s), 2,78-2,85 (2H, brd), 3,62-3,75 (4H, m), 5,3-6,2 (2H, br), 7,04-7,07 (1H, m), 7,18-7,23 (3H, m), 7,37-7,39 (2H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,0 Hz)

5

Ejemplo 427

N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(4-{4-((isopropilamino)carbonil)bencil}-1-piperidinil)propil]-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

10

El compuesto que figura en el título (481 mg, rendimiento 63 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 179 a partir de clorhidrato de N-isopropil-4-(4-piperidinilmetil)benzamida (386 mg) y N-(3-cloropropil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida (506 mg).

15

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,24 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,20-2,00 (13H, m), 2,23-2,39 (3H, m), 2,73 (3H, s), 2,42-2,64 (2H, m), 2,59 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,82-2,97 (2H, br), 3,55-3,77 (4H, m), 4,20 (1H, septeto, J=6,6 Hz), 7,22-7,32 (3H, m), 7,63-7,74 (4H, m)

20

Ejemplo 428

Clorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)bencil]-1-piperidinil]propil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

25

El compuesto que figura en el título (433 mg, rendimiento 54 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 179 a partir

de clorhidrato de N-(2-hidroxietil)-4-(4-piperidinilmetil)benzamida (385 mg)
y N-(3-cloropropil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida (500 mg).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,42-1,68 (2H, m), 1,70-2,04 (9H, m), 2,23-2,41 (1H, m), 2,44-2,62 (2H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,82-3,03 (2H, m), 3,06-3,14 (2H, m), 3,25-3,80 (6H, m), 3,50 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,71 (2H, t, J = 5,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz)

10 Ejemplo 429

3-[(3,4-dicloro{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil)anilino)carbonil]-1-pirrolidincarboxilato de bencilo

15 El compuesto que figura en el título se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 1 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 3-3 y ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-3-pirrolidincarboxílico, rendimiento 85 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,19-1,82 (12H, m), 1,93-2,01 (2H, m), 2,05-2,30 (1H, m), 2,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,43-2,63 (1H, m), 2,68-2,89 (1H, m), 2,95-3,13 (1H, m), 3,57 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,90-4,08 (2H, m), 5,03 (2H, s), 6,84-7,04 (5H, m), 7,18-7,25 (6H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,2 Hz)

Ejemplo 430

25

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-3-pirrolidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 66 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo 429, rendimiento 79 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,21-1,90 (12H, m), 2,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,41 (2H, br), 2,48 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,87 (2H, d, J = 11,2 Hz). 3,12 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,65 (2H, d, J 7,8 Hz), 3,94 (1H, br), 6,95-7,08 (5H, m), 7,31 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplos 431-446

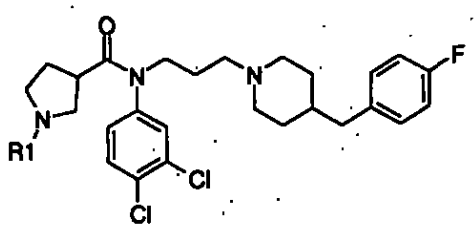
10

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 431-442 se obtuvieron utilizando un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 145 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo 430 y los ácidos correspondientes.

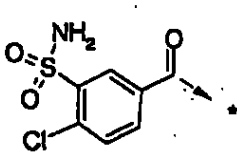
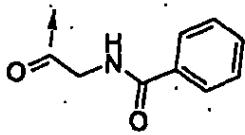
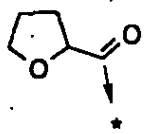
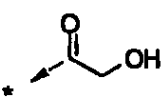
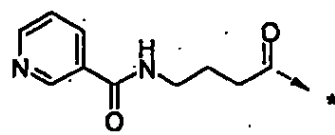
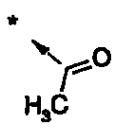
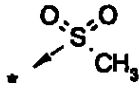
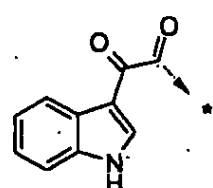
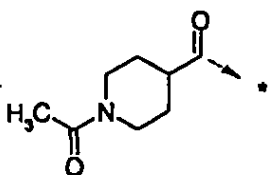
15

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 443-446 se obtuvieron utilizando un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 91 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo 430 y los cloruros ácidos correspondientes.

20



Ejempl o	R1	Aditivo Campo (mg)	MS (APCI ⁺) (M+1)	HPLC Tiempo de retención y pureza
431		CF ₃ COOH 3,7	563	3,085 min 94 %
432		CF ₃ COOH 2,4	675	3,854 min 96 %
433		CF ₃ COOH 2,3	653	3,871 min 99 %
434		CF ₃ COOH 2,2	628	3,881 min 98 %
435		CF ₃ COOH 1,4	642	3,661 min 100 %
436		CF ₃ COOH 3,9	564	3,504 min 94 %
437		CF ₃ COOH 1,9	592	3,382 min 97 %

438		CF ₃ COOH 1,6	709	3,875 min 99 %
439		CF ₃ COOH 1,9	653	3,894 min 98 %
440		CF ₃ COOH 1,7	590	3,479 min 96 %
441		CF ₃ COOH 1,1	550	3,506 min 97 %
442		2CF ₃ COOH 2,2	682	3,784 min 99 %
443		CF ₃ COOH 3,3	534	3,615 min 100 %
444		CF ₃ COOH 5,5	570	3,532 min 98 %
445		2CF ₃ COOH 2,1	663	3,655 min 92 %
446		CF ₃ COOH 1	645	3,684 min 96 %

Sal de ácido trifluoroacético de 1-acetil-N-(3,4-diclorofenil-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-3-pirrolidincarboxamida (Ejemplo 443)

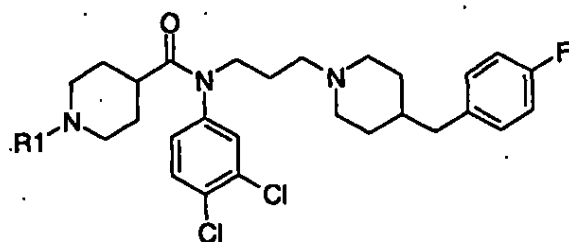
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,16-1,85 (12H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 2,02-2,33 (1H, m), 2,06 (3H, s), 2,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,43-2,67 (1H, m), 2,71-2,89 (1H,

m), 2,93-3,14 (1H, m), 3,55 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,92-4,08 (2H, m), 6,96-7,09 (5H, m), 7,33 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 8,2$ Hz)

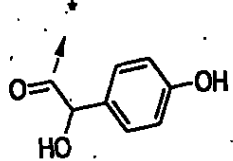
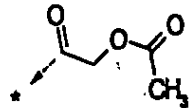
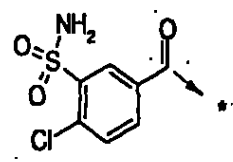
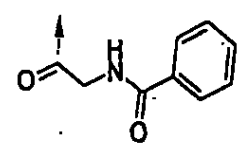
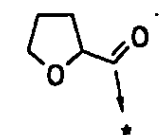
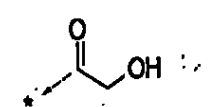
Ejemplos 447-456

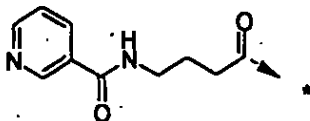
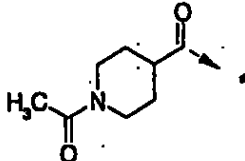
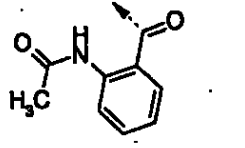
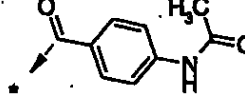
5

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 447-456 se obtuvieron utilizando un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 145 a partir de los ácidos correspondientes.



10

Ejempl o	R1	Aditivo Campo (mg)	MS (APCI ⁺) (M+1)	HPLC Tiempo de retención y pureza
447		CF ₃ COOH 2	656	3,438 min 94 %
448		CF ₃ COOH 20,2	606	3,238 min 96 %
449		CF ₃ COOH 17,3	723	3,343 min 98 %
450		CF ₃ COOH 16,3	667	3,249 min 96 %
451		CF ₃ COOH 19,3	604	3,597 min 92 %
452		CF ₃ COOH 13,4	564	3,259 min 97 %

453		2CF ₃ COOH 7,7	696	2,956 min 93 %
454		CF ₃ COOH 1,2	659	3,486 min 95 %
455		CF ₃ COOH 8,9	667	3,371 min 99 %
456		CF ₃ COOH 15,2	667	3,354 min 97 %

Sal de ácido trifluoroacético de 2-{4-[(3,4-dicloro{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}anilino)carbonil]-1-piperidinil}-2-oxoetilacetato (Ejemplo 448)

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,84 (14H, m), 1,91-2,06 (2H, m), 2,00-2,26 (1H, br), 2,18 (3H, s). 2,31-2,63 (4H, br), 2,66-2,86 (1H, br), 2,91-3,11 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,54 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,80-4,19 (2H, br), 4,72 (2H, s), 6,92-7,13 (5H, m), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz)

10 Ejemplo 457

Clorhidrato de N'-(1-acetil-3-piperidinil)-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-fenilurea

15 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 12 a partir de ácido 1-acetil-3-piperidincarboxílico. Rendimiento 51 %.

Base libre: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,1-2,1 (16H, m), 2,2-2,5 5 (3H, m), 2,50 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 2,7-2,9 (2H, m), 3,0-3,4 (2H, m), 3,5-3,9 (4H, m), 4,2-4,4 (1H, m), 7,05-7,5 (10H, m)

5 Ejemplo 458

Clorhidrato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-4-ciano-1-piperidinil)propil]-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

10 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 179 a partir de clorhidrato de 4-bencil-4-cianopiperidina. Rendimiento 80 %.

Base libre: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45-1,95 (10H, m), 2,05 (3H, s), 2,1-2,5 (6H, m), 2,7-3,0 (3H, m), 2,84 (2H, s), 3,5-3,9 (3H, m), 4,45-4,6 (1H, m), 7,04 (1H, 15 dd, $J=2,6, 8,5$ Hz), 7,2-7,4 (6H, m), 7,53 (1H, d, $J=8,5$ Hz)

Ejemplo 459

Metansulfonato de 1-acetil-N-(3-{4-[alil (benciloxycarbonil)amino]-1- 20 piperidinil}propil)-N-(3,4-clorofenil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 211 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 12-2 y 4 [alil 25 (benciloxycarbonil)amino]piperidina.

Pureza de HPLC (220 nm) 95 % (tiempo de retención 4,535 min)

MS (APCI $^+$) 595 ($M + 1$)

Ejemplo 460

Metansulfonato de 1-acetil-N-(3-{4-[alil (benciloxycarbonil)amino]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

5

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 179 a partir de 4-[alil (benciloxycarbonil)amino]piperidina. Rendimiento 33 %.

Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,5-2,1 (12H, m), 2,06 (3H, s), 2,2-2,5 (4H, m), 2,75-3,0 (3H, m), 3,5-4,2 (6H, m), 4,45-4,65 (1H, m), 5,0-5,2 (2H, m), 5,14 (2H, s), 5,65-5,95 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,25-7,4 (6H, m), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz)

10

Ejemplo 461

15

Clorhidrato de 1-acetil-N-{3-[4-(acetil-4-fluoroanilino)-1-piperidinil]propil}-N-(3,4-diclorofenil)-4-piperidincarboxamida

20

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 179 a partir de N-(4-fluorofenil)-N-(4-piperidinil)acetamida. Rendimiento 21 %.

Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,1-2,5 (16H, m), 1,74 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,7-3,0 (3H, m), 3,5-3,9 (3H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 6,95-7,15 (5H, m), 7,27 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz)

25

Ejemplo 462

Clorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil}-N'-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]urea

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
5 procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 12 a partir de ácido 1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxílico y el compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 3-3. Rendimiento 66 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25-2,25 (11H, m), 2,4-2,85 (4H, m), 2,60 (2H, d, J=7,4 Hz), 2,76 (3H, s), 2,9-3,1 (2H, m), 3,45-3,85 (7H, m), 4,29 (1H, br d, J=7,0
10 Hz), 6,9-7,15 (4H, m), 7,33 (1H, dd, J=2,4, 8,5 Hz), 7,41 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,5 Hz)

Ejemplo 463

15 Clorhidrato de N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-(3-cloro-4-metilfenil)-N'-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]urea

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un
procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 12 a partir de ácido 1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxílico y el compuesto que figura en el título
20 del Ejemplo de referencia 9. Rendimiento 94 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,2-2,25 (11H, m), 2,40 (3H, s), 2,4-2,9 (4H, m), 2,63, (2H, d, J=7,0 Hz), 2,76 (3H, s), 2,9-3,1 (2H, m), 3,45-3,8 (7H, m), 4,05-4,25 (1H, m), 7,05-7,4 (8H, m)

25

Ejemplo 464

Clorhidrato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-(3-piridinil)-4-piperidincarboxamida

A una solución de N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-3-piridinamina
5 (400mg) en 6 ml de tetrahidrofurano, se agregaron trietilamina (0,719 ml) y
cloruro de 1-acetil-4-piperidincarbonilo (180 mg) a 0° C, y la mezcla se agitó
durante 2 h a 0° C. Se agregaron AcOEt (15 ml) y NaHCO₃ acuoso (15 ml) y
la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (10 ml) dos
veces. La capa combinada de AcOEt se lavó con NaHCO₃ acuoso (10 ml) dos
10 veces y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro. Luego de concentrar,
el residuo se purificó en cromatografía en columna de Al₂O₃ (hexano-AcOEt
1:1). Luego de evaporar, al residuo se agregó HCl 4 N en AcOEt (1,0 ml) y el
precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto que
figura en el título (251 mg, rendimiento 39,0 %).

15 Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (2H, d, J=4,0 Hz, 11,6 Hz), 1,43-1,86
(11H, m), 2,04 (3H, s), 2,20-2,40 (4H, m), 2,50 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,80 (3H,
m), 3,66-3,79 (3H, m), 4,51 (1H, m), 7,10-7,57 (7H, m), 8,49 (1H, m), 8,65
(1H, m).

20 Ejemplo 465

Clorhidrato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-(2-piridinil)-4-piperidincarboxamida

25 El compuesto que figura en el título (320 mg, rendimiento 49,7 %) se
obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 464 a partir
de N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-2-piridinamina (400 mg). Base libre:
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (2H, m), 1,43-1,84 (11H, m), 2,05 (3H, s), 2,28

(2H, dd, J=6,6 Hz y 7,4 Hz), 2,30-2,41 (2H, m), 2,50 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,77-2,90 (3H, m), 3,73-3,85 (3H, m), 4,50 (1H, m), 7,10-7,31 (7H, m), 7,79 (1H, dt, J=1,8 Hz y 7,6 Hz), 8,52 (1H, m).

5 Ejemplo 466

Clorhidrato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-(1H-indazol-6-il)-4-piperidincarboxamida

- 10 El compuesto que figura en el título (332 mg, rendimiento 53,6 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 464 a partir de N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-1H-indazol-6-amina (400 mg).

Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (2H, m), 1,40-1,87 (11H, m), 2,05 (3H, s), 2,20-2,38 (4H, m), 2,50 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,71-2,86 (3H, m), 3,69-3,77
15 (3H, m), 4,49 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J=1. 8 Hz y 8,4 Hz), 7,09-7,31 (6H, m), 7,80 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,13 (1H, s).

Ejemplo 467

- 20 Clorhidrato de 1-acetil-N-[3-(4-bencil-1-piperidinil)propil]-N-(1-feniletil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título (355 mg, rendimiento 56,7 %) se obtuvo por un procedimiento similar empleado para el Ejemplo 464 a partir
25 de 3-(4-bencil-1-piperidinil)-N-(1-feniletil)-1-propanamina (400mg).

Base libre: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25-2,04 (13H, m), 1,75 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,09 (3H, s), 2,40-2,70 (4H, m), 2,60 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,75-2,80 (3H, m),

3,27-3,40 (2H, m), 3,87 (1H, m), 4,63 (1H, m), 5,17 (1H, q, J=6,6 Hz), 7,09-7,42 (10H, m).

Ejemplo 468

5

Clorhidrato de 1-acetil-N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidinil]propil)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título del Ejemplo 17 (1096 mg) disuelto en metanol se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (0,75 ml) y el solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se agregó éter dietílico, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto que figura en el título (1060 mg) como un sólido amorfo blanco.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,35-2,15 (11H, m), 2,06 (3H, s), 2,3-2,7 (2H, m), 2,62 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,8-3,2 (5H, m), 3,4-3,65 (2H, m), 3,65-3,95 (3H, m), 4,35-4,5 (1H, m), 6,95-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J=2,3 Hz, 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J=2,3 Hz)

20 Ejemplo 469

Clorhidrato de 1-acetil-N-(3-clorofenil)-N-[3-[4-(2-benzotiazoliltio)-1-piperidinil]propil]-4-piperidincarboxamida

25 A una solución de 1-tert-butoxicarbonil-4-(2-benzotiazoliltio)piperidina (505 mg, 1,44 mmol) en diclorometano seco (4 ml) se agregó ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego de eliminar el solvente al vacío, el residuo se disolvió

500

en metanol (4 ml) y se evaporó. El residuo se disolvió en acetonitrilo seco (12 ml) seguido de la adición de 1-acetil-N-(3 clorofenil)-N-(3-cloropropil)-4-piperidincarboxamida (400 mg, 1,12 mmol), carbonato de potasio (0,77 g, 5,6 mmol), y yoduro de potasio (186 mg, 1,12 mmol). Luego de agitar a 80° C durante 8 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa eluyendo con agua-acetonitrilo con contenido de TFA al 0,1 %. A la sal de TFA se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio al 5 %, se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó. El residuo disuelto en acetato de etilo (20 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (0,72 ml). Luego de eliminar el solvente al vacío, el residuo se lavó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto que figura en el título (230 mg, 34 %) como un sólido blanco.

IR (KBr) 2953, 1643, 1589 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,6-1,8 (5H, m), 2,0-2,2 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,4-2,6 (5H, m), 3,1-4,0 (9H, m), 7,3-7,6 (6H, m), 7,8-7,9 (2H, m)

Pureza de HPLC (220 nm) 99 % (tiempo de retención 3,181 min)

MS (APCI⁺) 571 (M+1), 573 (M+3)

20

Ejemplo 470

N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

25

Cloruro de 1-(metilsulfonil)-4-piperidincarbonilo (677,1 mg, 3 mmol) se agregó a una mezcla del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 181-2 (472,9 mg, 1 mmol), trietilamina (607 mg, 6 mmol) y

diclorometano (10 ml) a 0° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (20 ml) y todo se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Los extractos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de flash en columna (gel de sílice 25 g, acetato de etilo a acetato de etilo/metanol=10/1) para obtener el compuesto que figura en el título (464 mg, 79 %) como un polvo cristalino incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,10-1,40 (2H, m), 1,50-2,00 (11H, m), 2,23-2,30 (3H, m), 2,42 (3H, s), 2,51-2,62 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,80-2,85 (2H, m), 3,60-3,74 (4H, m), 5,57-5,97 (2H, br), 6,95 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,2 Hz)

15 Ejemplo 471

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

20 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 25 a partir de ácido 1-acetil-3-azetidincarboxílico (rendimiento 28 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05-2,1 (9H, m), 1,82 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, m), 2,48 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,7-2,9 (2H, m), 3,1-3,35 (1H, m), 3,6-3,85 (3H, m), 3,85-25 4,05 (2H, m), 4,35-4,5 (1H, m), 6,85-7,15 (5H, m), 7,24 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,4 Hz)

Ejemplo 472

N-(3,4-diclorofenil)-N-{3-[4 ({4-[etil (metilsulfonil)amino]fenil)sulfonil)-1-piperidinil]propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

5 El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de referencia 190 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo de referencia 182-2. Rendimiento 34 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,53-2,05 (13H, m), 2,15-2,35
10 (3H, m), 2,46-2,67 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,80-3,01 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,56-3,80 (4H, m), 3,84 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,02 (1H, dd, J=2,6, 8,4 Hz), 7,29 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,50-7,58 (3H, m), 7,89 (2H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo 473

15

Clorhidrato de N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida

A una solución del compuesto que figura en el título del Ejemplo 362
20 (195,3 mg, 0,32 mmol) en metanol (20 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (0,4 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de etanol (10 ml) para obtener el compuesto que figura en el título (165,6 mg, 80 %) como un polvo cristalino incoloro.

25 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,40-1,70 (2H, m), 1,70-2,00 (9H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 2,42-2,62 (2H, m), 2,69-2,73 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,80-3,00 (2H, m), 3,05-3,13 (2H, m), 3,49-3,80 (6H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,35 (1H, dd,

J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo 474

5

N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[(4-fluorobenzoil)amino]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonyl)-4-piperidincarboxamida

El compuesto que figura en el título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 195 a partir del compuesto que figura en el título del Ejemplo 199 y 4-fluorocloruro de benzoilo. Rendimiento 34 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,40-2,40 (15H, m), 2,48-2,67 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,77-2,90 (2H, m), 3,62-3,80 (4H, m), 3,85-4,07 (1H, m), 5,82-5,93 (1H, m), 7,01-7,16 (3H, m), 7,32 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,70-7,80 (2H, m).

Ejemplo de ensayo

20 (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),

5 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
10 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

15 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,
20 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.

25 (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 pCKR5 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 contador y para seleccionar las células CHO/CCR5 se enlazan específicamente con el ligando.

506

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

5 CHO/CCR5 se inocularon en una microplaca de 96 cavidades (5×10^4 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 μ l) y luego 100 pM de [^{125} I]-RANTES (Amersham) como ligando. El ensayo de enlace se realizó a temperatura ambiente durante
10 40 minutos, y el buffer del ensayo se eliminó por succión. Cada cavidad se lavó dos veces con PBS refrigerado y se agregaron 200 μ l de Microscint-20 (Packard Instrument, Inc.) a cada cavidad. Se determinó la radiactividad con un Microcontador de centelleos Top-Count (Packard Instrument, Inc.).

15 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.

20

Tabla 1

Índice de inhibición (%) en 1,0 μ M

Ejemplo número	Índice de inhibición (%) en 1,0 μ M	Ejemplo número	Índice de inhibición (%) en 1,0 μ M
3	98	15	97
18	87	27	99

40	98	57	96
79	90	88	99
92	92	150	98
158	97	168	82
189	100	190	100
211	90	214	92
224	97	243	99
244	100	249	94
250	96	261	98
272	96	289	83
291	84	292	97
300	100	304	99
309	92	313-2	97
318	100	334	100
341	98	356	100
362	95	372	97
374	92	376	97
384	100	413	99
420	98	470	99

(5) Efecto inhibitorio en la infección por VIH-1 en la célula MAGI-CCR5

- 5 El plásmido donde el gen de β -galactosidasa se ligó abajo de la VIH-1 LTR se introdujo en una célula HeLa positiva para CD4, a la que se introdujo asimismo el CCR5 para obtener el transformante MAGI-CCR5. Con el uso de dicho transformante MAGI-CCR5, se calculó el grado de infección por VIH-1

- a partir de la actividad de la 3-galactosidasa (color azul debido a la descomposición del 5-bromo-4-cloro-3-indolil- β -D-galactopiranosido). Específicamente, las células MAGI-CCR5 se suspendieron en un medio DMEM que contenía 10 % de suero, para preparar una suspensión de 5×10^4
- 5 células/ml. En cada una de las cavidades de una placa de 96 cavidades se inocularon 200 μ M de la suspensión y las células se cultivaron durante toda la noche a 37°C. El medio se eliminó por succión y al residuo se agregaron 100 μ M del medio anterior, el cual contenía 0,064 μ M del Compuesto de Ensayo y 100 μ M del medio anterior que contenía 300 PFU de células Ba-L de HIV.
- 10 La concentración final del Compuesto de ensayo fue de 0,032 μ M. Las células se cultivaron a 37° C durante 2 días. El medio se eliminó por succión. Al residuo se agregaron 200 μ M de fijador celular (PBS con un contenido de 1% de formaldehído y 0,2 % glutaraldehído), y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos y se lavó dos veces con PBS. A la
- 15 mezcla se agregaron 100 μ l de solución de tinción (PBS con un contenido de 4 μ M de ferrocianuro de potasio, 4 μ M de ferricianuro de potasio, 2 μ M de $MgCl_2$ y 0,4 mg/ml X-gal), y la mezcla se dejó en reposo a 37° C durante 50 minutos y se lavó dos veces con PBS. La cantidad de células azules se contó microscópicamente y se definió como la cantidad de células infectadas con
- 20 VIH-1. De acuerdo con este método, se determinó la relación de inhibición a la infección por VIH-1 y se halló que los Compuestos 468 y 469 respectivamente, indicaron un 97 % y un 96 % de inhibición de infección por VIH-1.
- 25 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:

Preparaciones

5

1. Cápsula

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

1 cápsula 120 mg

15 (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

20	(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
25	1 comprimido	120 mg

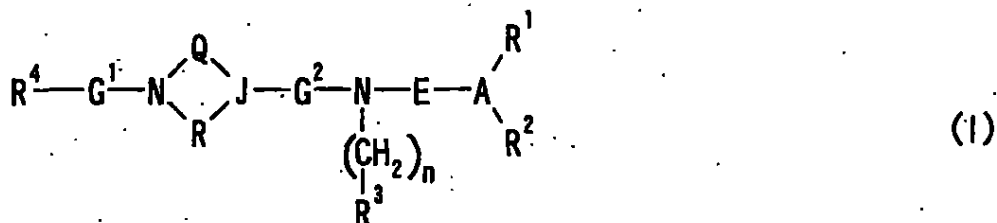
(1), (2), (3), $\frac{2}{3}$ de (4) y $\frac{1}{2}$ de (5) se mezclan y luego se granulan. A los gránulos se agregan los restos de (4) y (5), seguido por la mezcla sometida a moldeo por compresión.

5 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

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).

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula:



5

(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(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 G¹ es un enlace) o una sal del mismo.

2. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos seleccionados del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1; R² es un grupo de hidrocarburos seleccionados del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, o un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, o R¹ y R² pueden combinarse entre sí con A para formar un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 4 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 3; A es N o N⁺ -R⁵ . Y⁻ (Y⁻ es Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₃⁻, SO₄²⁻, PO₄³⁻ o CH₃SO₃⁻; R⁵ es un grupo de hidrocarburos seleccionados del Grupo 2); R³ es un grupo de hidrocarburos cíclicos seleccionados del Grupo 5 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1 o un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1; R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos seleccionado del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo heterocíclico, seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 7, un grupo ariloxi C₆₋₁₄ que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 8, un grupo amino que puede ser sustituido

por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 9, o un grupo amino cíclico seleccionado del Grupo 10; E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes seleccionado del Grupo 12 que puede ser sustituido por miembro(s) distintos de oxo y seleccionado del Grupo 11; cada uno de

5 Q y R es un enlace o un grupo de hidrocarburos alifáticos C_{1-3} divalentes seleccionado del Grupo 13 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 11.

Grupo 1

10

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (2) un grupo alquenilo C_{2-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (3) un grupo alquinilo C_{2-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s)
- 15 del Grupo 14, (4) un grupo arilo C_{6-14} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (5) un grupo cicloalquilo C_{3-7} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (6) un grupo cicloalquenilo C_{3-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (7) un grupo heterocíclico
- 20 seleccionado del Grupo 16 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 15, (8) un grupo amino que puede ser sustituido por alquil C_{1-6} -imidoilo(s), formil-imidoilo(s), amidino(s) o miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 17, (9) un grupo amino cíclico que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 10,
- 25 (10) un grupo imidoilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 17, (11) un grupo amidino que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 17, (12) un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del

Grupo 17, (13) un grupo tiol que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 17, (14) un grupo carboxilo, (15) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, (16) un grupo ariloxi C_{7-12} -carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, (17) un grupo aralquil C_{7-10} -oxi-carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, (18) un grupo carbamoilo, (19) un grupo carbamoilo monosustituido que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19, (20) un grupo carbamoilo disustituido, sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19 y un miembro seleccionado del Grupo 20, (21) un grupo aminocarbamoilo cíclico seleccionado del Grupo 21, (22) un grupo tiocarbamoilo, (23) un grupo tiocarbamoilo monosustituido que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19, (24) un grupo tiocarbamoilo disustituido, sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19 y un miembro seleccionado del Grupo 20, (25) un grupo aminotiocarbamoilo cíclico que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 21, (26) un grupo sulfamoilo, (27) un grupo sulfamoilo N-monosustituido, sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19, (28) un grupo sulfamoilo N,N-disustituido, sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19 y un miembro seleccionado del Grupo 20, (29) un grupo amino-sulfonilo cíclico seleccionado del Grupo 22, (30) un átomo de halógeno, (31) un grupo ciano, (32) un grupo nitro, (33) un grupo acilo derivado de un ácido sulfónico seleccionado del Grupo 22, (34) un grupo formilo, (35) un grupo alcanilo C_{2-6} , (36) un grupo aril C_{7-12} -carbonilo, (37) un grupo alquil C_{1-6} -sulfinilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s)

del Grupo 23 y (38) un grupo aril C_{6-14} -sulfinilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 23

Grupo 2

5

(1) un grupo alquilo C_{1-10} , (2) un grupo alquenilo C_{2-6} , (3) un grupo alquinilo C_{2-6} , (4) un grupo cicloalquilo C_{3-9} que puede ser condensado con benceno, (5) un grupo cicloalquenilo C_{3-6} , (6) un grupo cicloalcadienilo C_{4-6} y (7) un grupo arilo C_{6-14}

10

Grupo 3

(1) un grupo hidroxilo, (2) un grupo ciano, (3) un grupo nitro, (4) un grupo amino, (5) un grupo oxo, (6) un átomo de halógeno y (7) un grupo representado por la fórmula: $-B^1 R^a$ [donde R^a es un grupo de hidrocarburos seleccionado del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, o un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, B^1 es un enlace, $-CR^bR^c$ -, $-COO$ -, $-CO$ -, $-CR^b(OH)$ -, $-CR^bR^c-S$ -, $-CR^bR^c-SO_2$ -, $-CO-NR^b$ -, $-CS-NR^b$ -, $-CO-S$ -, $-CS-S$ -, $-CO-NR^b-CO-NR^c$ -, $-C(=NH)-NR^b$ -, $-NR^b$ -, $-NR^b-CO$ -, $-NR^b-CS$ -, $-NR^b-CO-NR^c$ -, $-NR^b-CS-NR^c$ -, $-NR^b-CO-O$ -, $-NR^b-CS-O$ -, $-NR^b-CO-S$ -, $-NR^b-CS-S$ -, $-NR^b-C(=NH)-NR^c$ -, $-NR^b-SO_2$ -, $-NR^b-NR^c$ -, $-O$ -, $-O-CO$ -, $-O-CS$ -, $-O-CO-O$ -, $-O-CO-NR^b$ -, $-O-C(=NH)-NR^b$ -, $-S$ -, $-SO$ -, $-SO_2$ -, $-SO_2-NR^b$ -, $-S-CO$ -, $-S-CS$ -, $-S-CO-NR^b$ -, $-S-CS-NR^b$ y $-S-C(=NH)-NR^b$ (donde cada uno de R^b y R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo alquenilo C_{2-6} que puede ser

15

20

25

516

sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo alquinilo C_{2-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo arilo C_{6-14} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo cicloalquilo C_{3-7} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo cicloalquenilo C_{3-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo acilo derivado de un ácido sulfónico seleccionado del Grupo 22, un alcanoilo C_{1-6} , un grupo aril C_{7-12} -carbonilo)]

Grupo 4

(1) un grupo heterocíclico monocíclico, (2) un grupo heterocíclico condensado con benceno y (3) un compuesto espiro heterocíclico, cada uno de los cuales contiene un átomo de nitrógeno y puede contener además uno o más átomos seleccionados del grupo compuesto de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre

Grupo 5

(1) un cicloalquilo C_{3-9} que puede ser condensado con benceno, (2) un grupo cicloalquenilo C_{3-6} , (3) un grupo cicloalcadienilo C_{4-6} y (4) un grupo arilo C_{6-14}

Grupo 6

(1) un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 a 6 miembros seleccionado del Grupo 24, (2) un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros seleccionado del Grupo 26 y (3) un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros (grupo heterocíclico alifático) seleccionado del Grupo 25, cada uno de los cuales contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno

Grupo 7

un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo arilo C_{6-10} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo aralquilo C_{7-10} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18 y un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 16 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18

Grupo 8

un grupo alcoxi C_{1-6} , un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano y un grupo amidino

Grupo 9

(1) un grupo alquilo C_{1-6} , (2) un grupo alcanilo C_{1-6} , (3) benzoilo, (4) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede ser sustituido por

halógeno(s), (5) un alquil C_{1-6} -imidoilo, (6) formil-imidoilo y (7) amidino

Grupo 10

5

(1) 1-azetidínilo, (2) 1-pirrolidinilo, (3) 1-piperidinilo, (4) 4-morfolínilo y (5) un 1-piperazinilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 27

10

Grupo 11

15

(1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (2) un grupo arilo C_{6-14} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (3) un grupo cicloalquilo C_{3-7} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (4) un grupo cicloalquenilo C_{3-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 14, (5) un grupo carboxilo, (6) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, (7) un grupo ariloxi C_{7-12} -carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, (8) un grupo aralquil C_{7-10} -oxi-carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionados del 18, (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo carbamoilo monosustituido que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19, (11) un grupo carbamoilo disustituido, sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19 y un miembro seleccionado del Grupo 20, (12) un grupo aminocarbamoilo cíclico seleccionado del Grupo 21, (13) un grupo tiocarbamoilo, (14) un grupo tiocarbamoilo monosustituido que puede

20

25

ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19, (15) un grupo tiocarbamoilo disustituido, sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 19 y un miembro seleccionado del Grupo 20, (16) un grupo aminotiocarbamoilo cíclico seleccionado del Grupo 21, (17) un grupo amino que puede ser sustituido por alquil C_{1-6} -imidoilo(s), formil-imidoilo(s), amidino(s) o miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 17, (18) un grupo amino cíclico seleccionado del Grupo 10, (19) un grupo hidroxilo que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 17, (20) un grupo tiol que puede ser sustituido por un miembro seleccionado del Grupo 17, (21) un grupo alcanoilo C_{1-6} , (22) un grupo arilo C_{7-12} -carbonilo, (23) un grupo acilo derivado de un ácido sulfónico seleccionado del Grupo 22, (24) un átomo de halógeno, (25) nitro y (26) ciano

Grupo 12

un alquilenos C_{1-6} , un alquenileno C_{2-6} y un alquinileno C_{2-6}

Grupo 13

un alquilenos C_{1-3} , un alquenileno C_{2-3} y un alquinileno C_{2-3}

Grupo 14

(1) un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s), (2) un grupo fenoxi que puede ser sustituido por halógeno(s) o carbamoilo(s), (3) un átomo de halógeno, (4) un grupo alquilo C_{1-6} , (5) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno(s), (6) cicloalquilo C_{3-8} ,

- (7) un grupo amino, (8) un grupo amino sustituido por uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en carbamoilo, alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -sulfonilo, (9) un grupo carbamoilo que puede ser sustituido por alquilo(s) C_{1-6} , (10) formilo, (11) un grupo alcanoilo C_{2-6} ,
 5 (12) un grupo arilo C_{6-14} , (13) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, (14) un grupo aralquil C_{7-13} -carbonilo, (15) un grupo hidroxilo, (16) un grupo alcanoil C_{2-5} -oxi, (17) un grupo aralquil C_{7-13} -carboniloxi, (18) un grupo nitro, (19) un grupo sulfamoilo, (20) un grupo N-alquil C_{1-4} -sulfamoilo, (21) un grupo fenil-tio, (22) un grupo alquil C_{1-4} -feniltio, (23) un
 10 grupo-N=N-fenilo, (24) un grupo ciano, (25) un grupo oxo, (26) un grupo amidino, (27) un grupo carboxilo, (28) un grupo alcoxi C_{1-4} -carbonilo, (29) un grupo alquil C_{1-6} -tio, (30) un grupo alquil C_{1-6} -sulfinilo, (31) un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo, (32) un grupo aril C_{6-14} -tio, (33) un grupo aril C_{6-14} -sulfinilo, (34) un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo y
 15 (35) un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6

Grupo 15

- un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcanoilo C_{1-6} , un grupo aril C_{7-13} -
 20 carbonilo, un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo mono-alquil C_{1-6} -aminosulfonilo, un grupo dialquil C_{1-6} -aminosulfonilo y un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno

Grupo 16

25

- (1) un grupo heterocíclico aromático seleccionado de los Grupos 24 y 26 y (2) un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado seleccionado del Grupo 25, cada uno de los cuales contiene por lo

menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno

Grupo 17

5

- (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno o un alcoxi C_{1-6} , (2) un grupo arilo C_{6-12} , (3) un grupo arilo C_{6-12} sustituido con alquilo(s) C_{1-4} , (4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (5) un grupo alcoxi C_{1-6} , (6) un grupo alcanilo C_{1-6} , (7) un grupo aril C_{7-13} -carbonilo, (8) un grupo aril C_{7-13} -carbonilo sustituido por alquilo(s) C_{1-4} (s), (9) un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo, (10) un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo, (11) un grupo aminosulfonilo, (12) un grupo aminosulfonilo mono o disustituido, sustituido por alquilo(s) C_{1-4} y (13) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede ser sustituido por halógeno(s)

15

Grupo 18

- (1) un grupo hidroxilo, (2) un grupo amino, (3) un grupo amino mono o disustituido que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 28, (4) un átomo de halógeno, (5) un grupo nitro, (6) un grupo ciano, (7) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s) y (8) un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s)

20

25

Grupo 19

un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo cicloalquilo C_{3-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo arilo C_{6-10} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo aralquilo C_{7-10} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18 y un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 16 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18

10

Grupo 20

un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo aralquilo C_{7-10}

15

Grupo 21

un grupo 1-azetidil-carbonilo, un grupo 1-pirrolidinil-carbonilo, un grupo 1-piperidinil-carbonilo, un grupo 4-morfolinil-carbonilo y un grupo 1-piperazinil-carbonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 27

20

Grupo 22

un grupo alquil C_{1-10} -sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo alquenil C_{2-6} -sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo alquinil C_{2-6} -sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s)

25

- 5 seleccionado(s) del Grupo 18; un grupo cicloalquil C₃₋₉-sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo cicloalquenil C₃₋₉-sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18, un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo y un grupo aralquil C₇₋₁₀-sulfonilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 18

Grupo 23

- 10 un grupo alcoxi C₁₋₆, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano y un grupo amidino

Grupo 24

- 15 furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 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 y triazinilo

20

Grupo 25

- 25 oxilano, azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, tetrahidrofurilo, tiolano, piperidino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino y piperazino

Grupo 26

benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzindazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, 1,2-benzisotiazolilo, benzodioxolilo, benzimidazolilo, 2,1,1-benzoxadiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, indolizinilo, pirrolo(1,2-b)piridazinilo, pirazolo (1,5-a)piridilo, pirazolo[3,4-b]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 y 1,2,4-triazolo (4,3-b)piridazinilo

Grupo 27

15

un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aralquilo C_{7-10} y un grupo arilo C_{6-10}

Grupo 28

20

un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcanilo C_{1-6} , un grupo aril C_{7-13} carbonilo y un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo

25

3. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 2, donde el grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, representado por R^1 y R^2 , es un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros seleccionado del Grupo 25 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del

525

Grupo 1, y el grupo heterocíclico formado por combinación de R^1 y R^2 junto con A, seleccionado del Grupo 4 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 3 es un grupo amino cíclico seleccionado del Grupo 29.

5

Grupo 29

10 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-homopiperidinilo, heptametenimino, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 4-morfolínilo, 4-tiomorfolínilo, 2-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-isoquinolilo, 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-ilo e inden-1-espiro-4'-piperidin-1'-ilo.

15 4. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 2, donde R^1 y R^2 se combinan entre sí con A para formar un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros seleccionado del Grupo 4 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 3.

20 5. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 2, donde R^1 y R^2 se combinan entre sí con A para formar un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos que son nitrógeno, cuyo anillo puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 3.

25

6. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 4, donde el grupo representado por $-AR^1R^2$ es (1) un piperidinilo o (2) un grupo

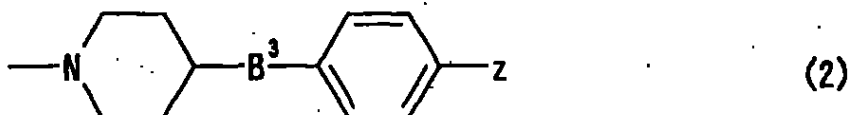
piperazinilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 3.

7. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 4, donde el grupo representado por $-AR^1R^2$ es un grupo representado por la fórmula:



- [donde L es metina o un átomo de nitrógeno, B^2 es un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^{b1}-\text{SO}_2-$ (donde R^{b1} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6}), $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{NR}^{b2}-$ (donde R^{b2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alcanoilo C_{2-4}), $-\text{NR}^{b1}-\text{CO}-$ (donde R^{b1} tiene el significado indicado anteriormente), $-\text{NR}^{b1}-\text{CO}-\text{O}-$ (donde R^{b1} tiene el significado indicado anteriormente), $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{S}-$, R^a es un grupo de hidrocarburos seleccionado del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1 o un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1].

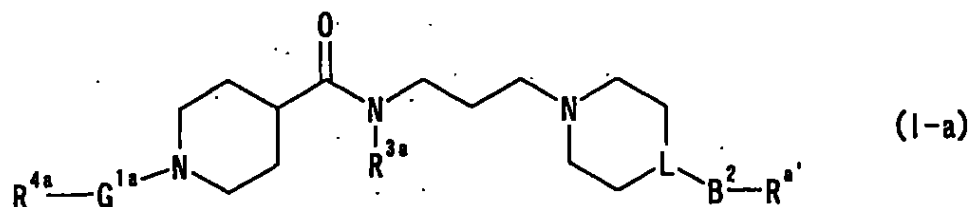
8. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 4, donde el grupo representado por la fórmula $-AR^1R^2$ es un grupo representado por la fórmula:



(donde B³ es -CH₂-, -SO₂-, -SO-, -S-, -O-, -CO-, -NR^{b1}-SO₂-(donde R^{b1} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenoilo C₂₋₆, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₆), NR^{b1}-CO-, -NR^{b1}-CO-O- (donde NR^{b1} tiene el significado indicado anteriormente), Z es un halógeno, SO₂NR^{b3}R^{b4} (donde cada uno de R^{b3} y R^{b4} es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ que puede ser sustituido por halógeno(s), hidroxilo(s) o alcoxi(s) C₁₋₆, (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C₁₋₆, (3) un grupo alcoxi C₁₋₆, (4) un átomo de hidrógeno, o R^{b3} y R^{b4} se combina entre sí con A para formar un grupo amino cíclico), SO₂R^{b5} (donde R^{b5} es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ que puede ser sustituido por halógeno(s), hidroxilo(s) o alcoxi(s) C₁₋₆, (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C₁₋₆), un CONR^{b3}R^{b4} (donde cada uno de R^{b3} y R^{b4} tiene el significado indicado anteriormente) o -NR^{b7}-SO₂R^{b6} (donde R^{b6} es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C₁₋₆, (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C₁₋₆, R^{b7} es (1) un grupo alquilo C₁₋₆ que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C₁₋₆, (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C₁₋₆ o (3) un átomo de hidrógeno), un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo amino que puede ser sustituido por alcanilo(s) C₂₋₄, nitro(s), ciano(s), tetrazolilo(s) o morfolinilo(s)).

9. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 2, donde R^3 es un grupo arilo C_{6-14} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1.
- 5 10. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 2, donde R^3 es un grupo fenilo que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1.
11. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde E es -
10 CH_2CH_2- , $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$.
12. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde E es -
 $CH_2CH_2CH_2-$.
- 15 13. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde G^2 es CO , SO_2 , $CONH$ u OCO .
14. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde G^2 es CO o $NHCO$.
- 20 15. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde G^2 es CO .
16. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde J es
25 metina.
17. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde G^1 es CO o SO_2 .

18. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde R^4 es un grupo de hidrocarburos seleccionado del Grupo 2 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo heterocíclico seleccionado del Grupo 6 que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 1, un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 7, o un grupo amino que puede ser sustituido por miembro(s) seleccionado(s) del Grupo 9.
19. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde R^4 es un alquilo C_{1-3} .
20. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde R^4 es metilo.
21. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde cada uno de Q y R es $-CH_2CH_2-$.
22. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, donde n es cero.
23. Un compuesto representado por la fórmula:



[donde R^{4a} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s), alcoxi(s) C_{1-6} , oxo(s), amino(s), fenilo(s), piridilo(s) o tetrazolilo(s), (2) un grupo alquenilo C_{1-6} , (3) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s), alquilo(s) C_{1-6} o alcoxi(s) C_{1-6} , (4) un grupo fenilo que puede ser sustituido por halógeno(s), alquilo(s) C_{1-6} , alcoxi(s) C_{1-6} , nitro(s), ciano(s), hidroxilo(s), alcanoil C_{1-4} -amino(s), carbamoilo(s) o sulfamoilo(s), (5) un grupo amino que puede ser sustituido por alquilo(s) C_{1-6} , (6) un grupo alcoxi C_{1-6} que puede ser sustituido por fenilo(s), (7) un grupo cicloalquil C_{3-8} -oxi, (8) un grupo heterocíclico que puede ser sustituido por halógeno(s), alquilo(s) C_{1-6} o hidroxilo(s), G^{1a} es CO o SO_2 , R^{3a} es un grupo arilo C_{6-10} que puede ser sustituido por (1) halógeno(s), (2) alquilo(s) C_{1-6} que puede(n) ser sustituido(s) por halógeno(s), (3) alcoxi(s) C_{1-6} que puede(n) ser sustituido(s) por halógeno(s), (4) alquil C_{1-6} -tio(s), o (5) alquil C_{1-6} -sulfonilo(s), L es metina o un átomo de nitrógeno, B^2 es un enlace, - CH_2 -, - SO_2 -, - SO -, - S -, - O -, - CO -, - NR^{b1} - SO_2 - (donde R^{b1} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}), - $CH(OH)$ -, - NR^{b2} - (donde R^{b2} es un átomo de hidrógeno o un grupo alcanoil C_{2-4}), - NR^{b1} - CO - (donde R^{b1} tiene el significado indicado anteriormente), - NR^{b1} - $CO-O$ - (donde R^{b1} tiene el significado indicado anteriormente), - CH_2SO_2 -, o - CH_2S -, R^a es $\oplus$ un grupo de hidrocarburos aromáticos que puede ser sustituido por halógeno(s), $SO_2NR^{b3}R^{b4}$ (donde cada uno de R^{b3} y R^{b4} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por 1) halógeno(s), 2) hidroxilo(s) o 3) alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por 1) halógeno(s) o 2) alcoxi(s) C_{1-6} , (3) un grupo alcoxi C_{1-6} o (4) un átomo de hidrógeno, o

- R^{b3} y R^{b4} pueden combinarse entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico), SO_2R^{b5} (donde R^{b5} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s), hidroxilo(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6}), $CONR^{b3}R^{b4}$ (donde R^{b3} y R^{b4} tienen los significados indicados anteriormente) o $-NR^{b7}-SO_2R^{b6}$ (donde R^{b6} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , R^{b7} es (1) un grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} , (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede ser sustituido por halógeno(s) o alcoxi(s) C_{1-6} o (3) un átomo de hidrógeno), un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo amino que puede ser sustituido por alcanoilo(s) C_{2-4} , un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo tetrazolilo o un grupo morfolinilo, o $\odot$ un grupo heterocíclico aromático que puede ser sustituido por sustituyente(s) seleccionado(s) de los sustituyentes del grupo de hidrocarburos aromáticos antes mencionados] o una sal del mismo.
24. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 23, donde R^{3a} es un grupo fenilo que puede ser sustituido por halógeno(s), trifluorometilo(s) o alquilo(s) C_{1-6} .
25. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 23, donde L es metina.
26. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 23, donde B^2 es $-CH_2-$, $-SO_2-$, $-SO-$, $-S-$, $-O-$, $-CO-$, $-NR^{b1}-SO_2-$, $-NR^{b1}-CO-$ o $NR^{b1}-CO-O-$ (donde R^{b1} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un

532

grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}).

27. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 23, donde $R^{a'}$ es un grupo fenilo que puede ser sustituido por (1) halógeno(s), (2) SO_2R^e (donde R^e es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8}), (3) $N(R^d)SO_2R^e$ (donde R^d es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , R^e tiene el significado indicado anteriormente), (4) $SO_2NR^fR^g$ (donde cada uno de R^f y R^g es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o R^f y R^g pueden combinarse entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico) o (5) $CONR^fR^g$ (donde cada uno de R^f y R^g es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o R^f y R^g se combinan entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico).
28. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 23, donde B^2 es SO_2CH_2 o $N(R^d)-SO_2$ (donde R^d es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4}); $R^{a'}$ es un grupo fenilo que puede ser sustituido por (1) halógeno(s), (2) SO_2R^e (donde R^e es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8}), (3) $N(R^d)SO_2R^e$ (donde R^d es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , y R^e tiene el significado indicado anteriormente), (4) $SO_2NR^fR^g$ (donde cada uno de R^f y R^g es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o R^f y R^g pueden combinarse entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico) o (5) $CONR^fR^g$ (donde cada uno de R^f y R^g es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o R^f y R^g pueden combinarse entre sí con un átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico); R^{3a} es un grupo

fenilo sustituido por uno o dos miembros seleccionados del grupo del átomo de halógeno y un alquilo C_{1-4} .

29. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 23, donde G^{1a} es SO_2 o CO , L es metina, B^2 es SO_2 o CH_2 , $R^{a'}$ es un grupo representado por la fórmula:



(3)

- (donde Z es un grupo alquil C_{1-4} -sulfonilo, un grupo sulfamoilo que puede ser sustituido por un grupo alquilo(s) C_{1-4} o un grupo carbamoilo); R^{3a} es un grupo fenilo que puede ser sustituido por uno o dos miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno(s) y alquilo(s) C_{1-4} ; R^{4a} es metilo.

15

30. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, el cual es N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-{3-[4-({4-[(metilsulfonil)amino]fenil}sulfonil)-1-piperidinil]propil}-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

20

31. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, el cual es N-(3-clorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-(metilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

- 25 32. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, el cual es N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3,4-

diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

33. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, el cual es 1-acetil-N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.
34. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, el cual es N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.
35. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, el cual es N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-{4-[4-(isopropilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.
36. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, el cual es clorhidrato de N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[4-(isopropilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.
37. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, el cual es clorhidrato de N-(3-clorofenil)-N-(3-{4-[4-(etilsulfonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.
38. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, el cual es clorhidrato de N-(3,4-diclorofenil)-1-(metilsulfonil)-N-(3-{4-[4-

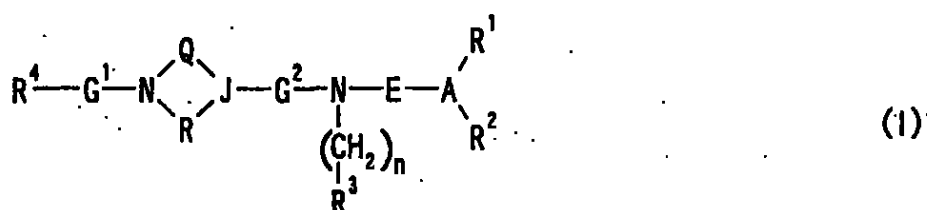
535

(metilsulfonyl)bencil]-1-piperidinil}propil)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

39. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1, el cual es N-(3-{4-[4-(aminocarbonil)bencil]-1-piperidinil}propil)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-1-(metilsulfonyl)-4-piperidincarboxamida o una sal del mismo.

40. Un profármaco de un compuesto de la fórmula

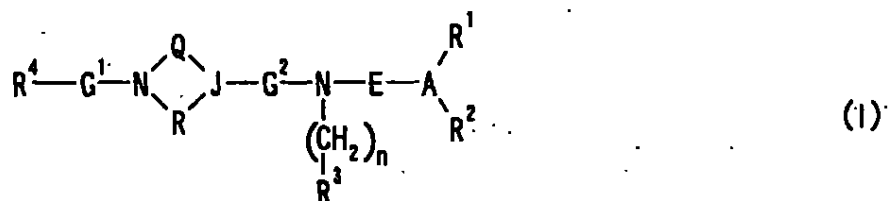
10



- (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 grupo(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 oxo cuando G^1 es un enlace) o una sal del mismo.

41. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por 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 grupo(s) distinto(s) de oxo; G¹ es un enlace, CO o SO₂; G² es CO, SO₂, 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 G² 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 oxo cuando G¹ es un enlace), una sal del mismo o un profármaco del mismo.
- 5
- 10
42. Una composición farmacéutica como se reivindica en la Reivindicación 41, la cual es un antagonista del receptor de la quimiocina.
43. Una composición farmacéutica como se reivindica en la Reivindicación 41, la cual es un antagonista del CCR5.
- 15
44. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 41, la cual está destinada para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por VIH.
- 20
45. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 41, la cual está destinada para el tratamiento o la prevención del SIDA.
46. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 41, la cual está destinada para la prevención de la progresión del SIDA.
- 25

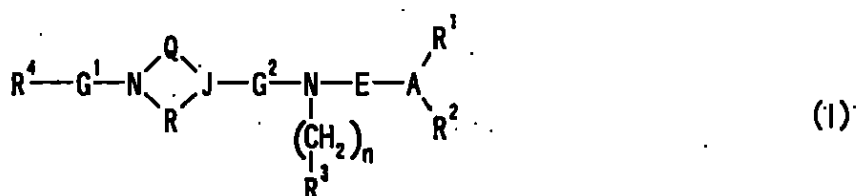
47. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 44, la cual se usa en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa.
- 5 48. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 47, donde el inhibidor de la transcriptasa inversa es zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, stavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina o efavirenz.
- 10 49. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 47, donde el inhibidor de la proteasa es saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir o nelfinavir.
- 15 50. Uso de un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 o un profármaco del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad que puede ser prevenida o tratada por antagonismo de un receptor de quimiocina.
- 20 51. Uso de un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 o profármaco del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad que puede ser prevenida o tratada por antagonismo del CCR5.
- 25 52. Uso de un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 o profármaco del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por VIH.

53. Uso de un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 o un profármaco del mismo en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa para el tratamiento o la prevención de una enfermedad infecciosa por VIH.

5

54. Un método para antagonizar el CCR5 que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto en un mamífero que lo necesita, como se reivindica en la Reivindicación 1, o un profármaco del mismo.

- 10 55. Un método para producir un compuesto de la fórmula:



- 15 (donde R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, R² es un grupo de hidrocarburos que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico no aromático que puede ser sustituido, o R¹ y R² pueden combinarse entre sí con un átomo A para formar un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; A es N o N⁺ -R⁵. Y⁻ (R⁵ es un grupo de hidrocarburos; Y⁻ es un contraanión); R³ es un grupo de hidrocarburos cíclicos que puede ser sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; n es 0 ó 1; R⁴ 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
- 20
- 25

sustituido, E es un grupo de hidrocarburos alifáticos divalentes que puede ser sustituido por uno o más grupo(s) distintos de oxo; G¹ es un enlace, CO o SO₂; G² es CO, SO₂, o NHCO; J es metina o un átomo de nitrógeno; y cada uno de Q y R es un enlace o un hidrocarburo alifático C₁₋₃ divalente que puede ser sustituido; con la condición de 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:

10



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

15

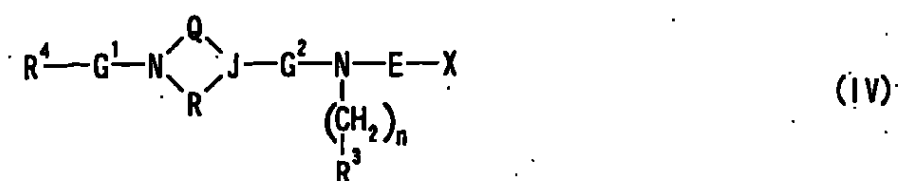


20

56. Un método para producir un compuesto de la fórmula:

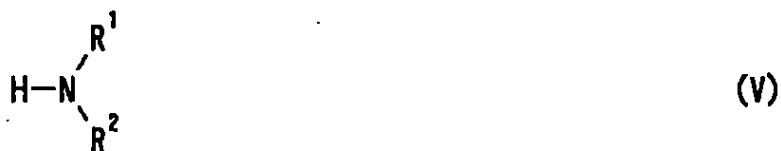
(donde R⁶ es un grupo carboxilo, o un grupo de ácido sulfónico o una sal del mismo o un derivado reactivo del mismo, y los demás símbolos tienen los significados indicados anteriormente) o una sal del mismo.

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



(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:

5



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

10



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

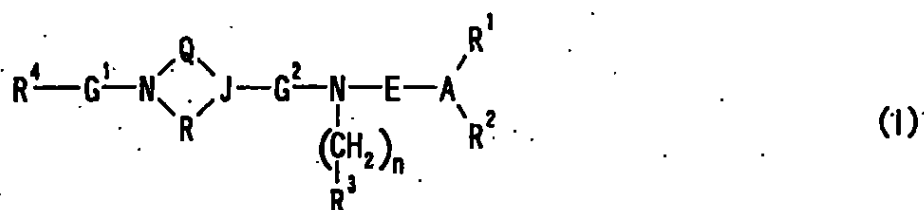
15

57. N-(3,4-diclorofenil)-N-(3-halogeno-propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal de la misma.

58. N-(3-cloro-4-metilfenil)-N-(3-halogeno-propil)-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida o una sal de la misma.

RESUMEN

Un compuesto de la fórmula:



5

(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, tiene una potente actividad antagónica al CCR5 y puede utilizarse

545

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
TOKIO-JAPON

1763
8085

546

El Suscrito, Encargado de las Funciones Consulares en Tokio, vistos los siguientes documentos:

- 1) Certificado de Registro Mercantil de la Compañía;
- 2) Certificado auténtico sobre autorización para otorgar el poder;

CERTIFICA

Que la compañía **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.** está conformada de acuerdo con las leyes del Japón y cumple con su objeto social conforme a las mismas.

Que el señor **MASAHIKO FUJINO Ph. D.** en su carácter de **EXECUTIVE VICE PRESIDENT** de la citada compañía, está autorizado para conferir el poder adjunto.

Que el señor **TAKASHI NAKAMURA**, quien autentica el mencionado documento, es funcionario autorizado de la División Consular del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón, y su firma coincide con la registrada en este Consulado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento adjunto.

Tokio, 22 de Junio de 1.999

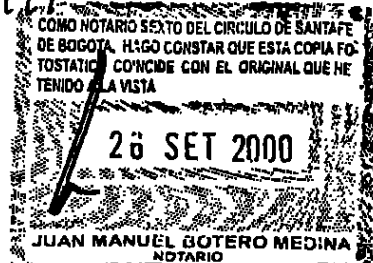
Número: 81
Derechos: US\$107.
(Ciento: siete dólares)

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE



Juan Pablo Campos
Encargado de
las Funciones Consulares

TRADUCCION No.: 19.07/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



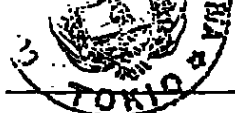
CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SIS

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, COLOMBIA



REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

of/domiciliado (s) en 1-1, Doshomachi 4-Chome,

Chuo-Ku, Osaka 541-0045, JAPAN

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11th of June, 1999

in/en Osaka, Japan

Signature

Masahiko Fujino, Ph.D.

Executive Vice President

Takeda Chemical Industries, Ltd.

Firma

MARIA ELVIRA MARTELO

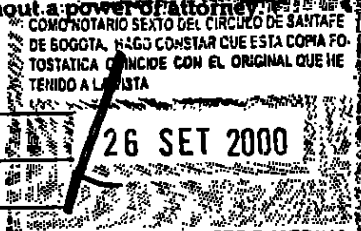
Traductora e Interprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Res. No. 2879 Min. Justicia

CAVELIER ABOGADOS

WPPODERE-179 (MINUTA N° 12.1.12.5)



LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Arrowney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成11年第 188 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 代表取締役 副社長 藤野 政彦の代理人 高島 靖昌 は、本職の面前でこの証書にある嘱託人の署名を自認した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。また、武田薬品工業株式会社（住所：大阪市中央区道修町四丁目1番1号）は日本法に基づく株式会社であり、嘱託人 藤野 政彦は武田薬品工業株式会社の代表権を授けられており、この証書に署名する権限を有することが5月7日付の武田薬品工業株式会社の登記簿謄本によって証明され、該登記簿謄本を確認したことを証する。

平成 11 年 6 月 17 日

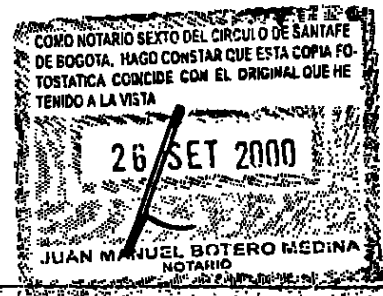
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 小 河 巖 役場において

大阪法務局所属

公証人

小河 巖



REGISTER NUMBER

188

/1999 (H.11)

I hereby certify that the signature of this document applied for has been approved by Mr. Yasumasa TAKASHIMA in my presence to be true signature of Ph. Dr. Masahiko FUJINO, executive vice president of Takeda Chemical Industries, Ltd. I hereby certify that Takeda Chemical Industries, Ltd. residing at 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka, Japan is a corporation duly organized under the laws of Japan and that Ph. Dr. Masahiko Fujino is a representative of the corporation and is authorized to execute this document on its behalf; and I hereby certify that the aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them:

certified copy of Company Register of May 7, 1999.

Dated this 17th day of June, 1999.

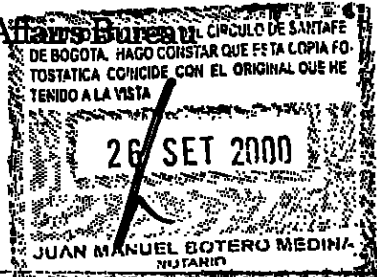
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan

TRADUCCION No.: 1907/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

Iwao Ogawa
Iwao Ogawa

Notary attached to

The Osaka Legal Affairs Bureau





50

総第 1124 号



証 明

大阪法務局所属公証人 小 河 巖

平成 11 年 6 月 17 日付

平成 11 年 登簿 第 188 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであるこ
とを証明する。

平成 11 年 6 月 17 日
平成 年 月 日



大阪法務局長 石井 宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date '99. 6. 17

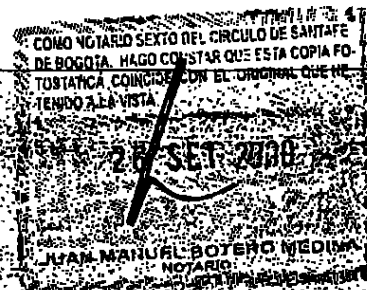
Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

Official

For legalization by the foreign consul in Spain,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.
Osaka, JUN 17 1999

TRADUCCION No. P.0799
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



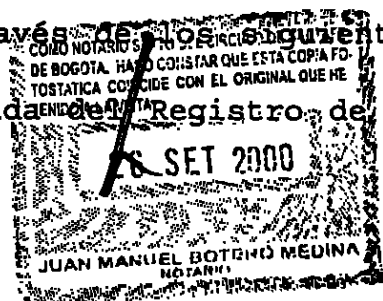
51

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 19.07/99 realizada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS Y LEGALIZACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN Y PODER ESCRITO EN INGLÉS Y ESPAÑOL Y POR MEDIO DEL CUAL TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., SOCIEDAD DOMICILIADA EN 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA 541-0045, JAPÓN, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER). Dado y firmado el 11 de junio de 1999 en Osaka, Japón. (Firma ilegible), Masahiko Fujino, Ph.D., Vicepresidente Ejecutivo, Takeda Chemical Industries, Ltd.

Registro No. 188/1999 (H.11)

Por el presente certifico que la firma de este documento ha sido aprobada por el Sr. Yasumasa TAKASHIMA en mi presencia como la firma genuina del Ph.D. Dr. Masahiko FUJINO, Vicepresidente Ejecutivo de Takeda Chemical Industries, Ltd. Certifico que Takeda Chemical Industries, Ltd., localizada en 1-1, Doshomachi 4-Chome Chuo-ku, Osaka, Japón, es una sociedad debidamente organizada bajo las leyes de Japón y que el Masahiko FUJINO Ph.D. es un representante de la sociedad y está debidamente autorizado para ejecutar este documento a su nombre; y por el presente certifico que lo anterior ha sido comprobado a través de los siguientes documentos que he visto: Copia certificada de Registro de la Compañía de fecha 7 de mayo de 1999.



1552
Fechado hoy 17 de junio de 1999.

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

(Firma) Iwao Ogawa, Notario adscrito a la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

(Documento en caracteres japoneses identificado con el número 1124, en el que al final se encuentran las siguientes legalizaciones en inglés:)

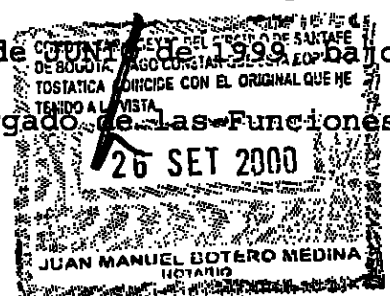
CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el anterior certificado notarial ha sido ejecutado por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha: 17 de junio de 1999. Director de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

No. 4736. Para legalización del cónsul extranjero en Japón, por el presente se certifica que el sello aquí impuesto es genuino. Osaka, 17 de junio de 1999. (Firma ilegible), Funcionario, Ministerio de Relaciones Exteriores (División Consular y de Políticas de Migración). (Sello redondo en tinta) Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón.

(En español) Certificación de la firma que antecede, de la capacidad legal de MASAHIKO FUJINO, Ph.D para otorgar poder y de la existencia legal de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. expedida por el Consulado de Colombia en Tokio el 22 de junio de 1999, bajo el No. 81. Firma JUAN PABLO CAMPOS V., Encargado de las Funciones



Se retiraron los folios 554
y 555 correspondientes a los
tarjetas para el archivo temático y a
la tarjeta para el archivo de propietarios.
Ed 202010 Nov 20/00

Consulares. Sello consular en tinta. Pagados impuesto de timbre y derechos consulares.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 282833 del 21 de julio de 1999 y firmado por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 01763-801-001-1

Id. 9

Jul.26/99

Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No. 1907/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

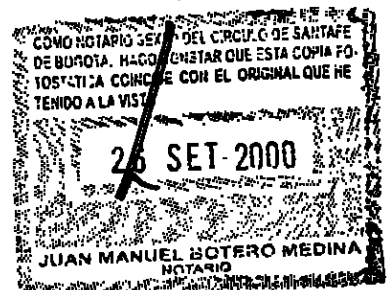
99 JUL 28 PM 12:21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Maria Elvira Martelo

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA(S) DE

[Firma manuscrita]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 27 JUL 1999



NOTA: Se retiró el folio 556 = Extracto para publicación.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

26 SET 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

RECEIVED
JUL 28 1999
NOTARIO SEXTO

RECEIVED
SEP 26 2000
NOTARIO SEXTO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
El Estado de la Federación Mexicana de Estados Unidos

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Integrating Content Management & BPM

554

Expediente No		00074305	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	✓	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final)



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 58,743
FECHA : SEPTIEMBRE 18 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00074305 00000000 Folios: 544
Fecha (AMD): 2000-09-29 15:53:44
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTADO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2722042	20,319,500.00

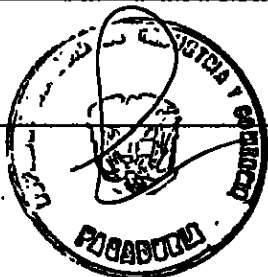
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01. SOLICITUDES	1
	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Handwritten signature

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



209
556

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante ☐
- Nombre e identificación del Inventor ☐
- Título o nombre de la Invención ☐
- Descripción 3 ☐
- Reivindicaciones 511 ☐
- Resumen 544 ☐
- Comprobante de Pago 558 ☐
- Poder, cuando proceda ☐
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente ☐
- Firma del solicitante o apoderado / ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐
- Poder, cuando proceda ☐
- Firma del solicitante o apoderado ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Radicación : 00074205
Fecha (AMD): 2002-03-29 16:53:44
Trámite : 002 PATENTES D. I. REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia : 0120 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

Folios: 544

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-74305

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒] NO ☐] EXTEMPORANEAMENTE ☐] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐] NO ☒] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió las solicitudes de las cuales reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐] NO ☒] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐] NO ☒] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 2 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

581 558

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-74305

Concepto Técnico no 1887 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- * SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- * SI ☒ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 20 / 00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

539
562

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 1889

EXPEDIENTE N° 0-74305

IPC A61K 31/13

- * Debe tenerse en cuenta que el término profármaco no permite precisar un compuesto químico específico. Por este motivo, la reivindicación 40 debe corregirse de forma tal que se especifique claramente el profármaco que se desea proteger.
- * Las reivindicaciones 57 y 58 deben presentarse como reivindicaciones dependientes de una reivindicación principal y no como reivindicaciones independientes. Esto con el fin de que pueda observarse claramente el requisito de unidad de invención.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

Bogotá D.C, 20 de noviembre de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-74305

AUTO 3481

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los

21 NOV. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

[Firma]
ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C. *23 NOV 2000* notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA