



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-067324- -00000-0000

Fecha: 2012-04-24 15:56:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS BENZAMIDA SUSTITUIDOS".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 207/09**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **24 ABR 2012**

(FORMA P 10)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-067324- -00000-0000 Fecha: 2012-04-24 15:56:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 276	dicación
---	--	-----------------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2010/070045	Fecha 17/12/10
Publicación Internacional No.		WO 2011/076678 A1	Fecha 30/06/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION: "DERIVADOS BENZAMIDA SUSTITUIDOS"		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 207/09			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. GROEBKE ZBINDEN		Katrin	Suiza
2. NORCROSS		Roger	Reino Unido
3. PFLIEGER		Philippe	Francia
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: jllcco@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Suiza		Liestal	Laubibergstrasse 61, CH-4410 Liestal, Suiza.
2. Suiza		Olsberg	Rheinfelderstrasse 2, CH-4305 Olsberg, Suiza.
3. Francia		Schwoben	1, rue du Vignoble, F-68130 Schwoben, Francia.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes (OEP)		EP	09180504.4	09/12/22
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° <u>12-0037229</u>	Fecha <u>17-04-2012</u>	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 199		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 18		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

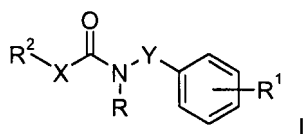
**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL
(INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE
PATENTABILIDAD)**

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS BENZAMIDA SUSTITUIDOS

La invención se refiere a compuestos de fórmula:



en la que:

R es hidrógeno o alquilo inferior,

R¹ es $-(\text{CH}_2)_n\text{-(O)-heterocicloalquilo}$ o $-\text{C(O)-heterocicloalquilo}$, en el que el grupo heterociclolaquilo se sustituye opcionalmente con alquilo inferior, hidroxilo, halógeno o con $-(\text{CH}_2)_p\text{-arilo}$,

n es 0, 1 ó 2,

o es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2,

R² es CF₃, cicloalquilo, opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o halógeno, o es indanil-2-ilo, o es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con heteroarilo,

o es arilo o heteroarilo, en los que los anillos aromáticos se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂-cicloalquilo, OCH₂C(CH₂OH)(CH₂Cl)(CH₃), S-alquilo inferior, alcoxi inferior, CH₂-alcoxi inferior, alquinilo inferior o ciano, o con $-\text{C(O)-fenilo}$, $-\text{O-fenilo}$, $-\text{O-CH}_2\text{-fenilo}$, fenilo o $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$, y en los que los anillos fenilo opcionalmente pueden sustituirse con halógeno, $-\text{C(O)-alquilo inferior}$, $-\text{C(O)-OH}$ o $-\text{C(O)-O-alquilo inferior}$, o los anillos aromáticos se sustituyen opcionalmente con heterocicloalquilo, OCH₂-oxetán-3-ilo o O-tetrahidropirán-4-ilo, opcionalmente sustituidos con alquilo inferior,

X es un enlace, $-\text{NR}'$ -, $-\text{CH}_2\text{NH-}$, $-\text{CHR}''$ -, $-(\text{CHR}'')_q\text{-O-}$, $-\text{O-}(\text{CHR}'')_q\text{-}$ o $-(\text{CH}_2)_2$ -,

Y es un enlace o $-\text{CH}_2$ -

R' es hidrógeno o alquilo inferior,

R'' es hidrógeno, alquilo inferior, CF₃, alcoxi inferior,

q es 0, 1, 2 ó 3,

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención incluye todas las mezclas racémicas, y todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes. Además, todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I también se encuentran comprendidas por la presente invención.

- 5 La posición preferente de R¹ en el anillo fenilo es la posición para.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula I presentan una buena afinidad con los receptores asociados a rastros de aminas (TAARs), especialmente con TAAR1. Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la depresión, los
10 trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias, y trastornos
15 metabólicos tales como trastornos de la alimentación, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipemia, los trastornos del consumo y asimilación de la energía, los trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y los trastornos cardiovasculares.

Algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de sedación) que se han informado para compuestos que
20 podrían unirse a los receptores adrenérgicos (patentes WO n° 02/076950 y n° 97/12874, EP n° 0717 037) podrían considerarse efectos secundarios no deseables en el caso de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tal como se ha indicado anteriormente. Por lo tanto, resulta deseable
25 obtener medicamentos que presenten selectividad para el receptor TAAR1 respecto a los receptores adrenérgicos. Los objetos de la presente invención muestran selectividad para el receptor TAAR1 respecto a los receptores adrenérgicos, en particular muestran buena selectividad frente a los receptores adrenérgicos alfa1 y alfa2 humanos y de rata.

30 Las aminas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempeñan papeles importantes como neurotransmisores en los sistemas nerviosos central y periférico [1]. Su síntesis y almacenamiento, así como su degradación y recaptación tras la liberación se encuentran fuertemente regulados. Un

desequilibrio de los niveles de las aminas biogénicas es conocido que es responsable de alteraciones de la función cerebral bajo muchas condiciones patológicas [2-5]. Una segunda clase de compuestos amina endógenos, las denominados rastros de aminas (TAs), se solapa significativamente con las aminas biogénicas clásicas con respecto a su estructura, metabolismo y localización subcelular. Entre los TAs se incluyen la p-tiramina, la α -feniletilamina, la triptamina y la octopamina, y se encuentran presentes en el sistema nervioso de amniótero a niveles generalmente inferiores a los de las aminas biogénicas clásicas [6].

Su desregulación se ha asociado a diversas enfermedades psiquiátricas, tales como la esquizofrenia y la depresión [7], y a otras condiciones tales como el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, la cefalea migrañosa, la enfermedad de Parkinson, el abuso de sustancias y los trastornos de alimentación [8,9].

Durante un largo tiempo, los receptores específicos de TAs han sido únicamente planteados como hipótesis basándose en sitios de unión a TA de alta afinidad anatómicamente discretos en el SNC de seres humanos y de otros mamíferos [10,11]. Por consiguiente, los efectos farmacológicos de los TAs se cree que se encuentran mediados por la bien conocida maquinaria de las aminas biogénicas clásicas, mediante el desencadenamiento de su liberación, la inhibición de su recaptación o mediante "reacción cruzada" con sus sistemas receptores [9,12,13]. Este planteamiento cambió significativamente al identificarse recientemente varios miembros de una nueva familia de GPCRs, los receptores asociados a rastros de aminas (TAARs) [7,14]. Existen 9 genes TAAR en el ser humano (incluyendo 3 pseudogenes) y 16 genes en el ratón (incluyendo 1 pseudogén). Los genes TAAR no contienen intrones (con una excepción, TAAR2 contiene 1 intrón) y se encuentran localizados contiguamente sobre el mismo segmento cromosómico. La relación filogenética de los genes de receptores, de acuerdo con una comparación profunda de similitudes con farmacóforos de los GPCR y datos farmacológicos, sugiere que estos receptores forman tres subfamilias diferentes [7,14]. TAAR1 se encuentra en la primera subclase de cuatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre el ser humano y los roedores. Los TAs activan TAAR1 mediante G α s. Se ha demostrado que la desregulación de los TAs contribuye a la etiología de diversas enfermedades, tales como la depresión, la psicosis, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, el abuso de sustancias, la enfermedad de Parkinson, la cefalea migrañosa, los trastornos de alimentación, los trastornos

metabólicos y, por lo tanto, los ligandos de TAAR1 presentan un potencial elevado para el tratamiento de estas enfermedades.

Por lo tanto, existe un amplio interés en incrementar nuestro conocimiento sobre los receptores asociados a rastros de aminos.

5

Referencias utilizadas:

- 10 1 Deutch, A.Y. and Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. In *Fundamental Neuroscience* (2nd edn) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L, and Squire, L.R., eds.), pp. 193-234, Academic Press;
- 2 Wong, M.L. and Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;
- 15 3 Carlsson, A. *et al.* (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260;
- 4 Tuite, P. and Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,
- 20 5 Castellanos, F.X. and Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;
- 6 Usdin, Earl; Sandler, Merton; Editors. *Psychopharmacology Series, Vol. 1: Trace Amines and the Brain*. [Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] 25 (1976);
- 7 Lindemann, L. and Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;
- 8 Branchek, T.A. and Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;
- 30 9 Premont, R.T. *et al.* (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;

- 10 Mousseau, D.D. and Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;
- 11 McCormack, J.K. *et al.* (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;
- 5 12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;
- 13 Parker, E.M. and Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210;
- 10 14 Lindemann, L. *et al.* (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.
- 15

Son objetos de la presente invención los nuevos compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, su utilización para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados a rastros de aminas, su preparación, y medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades tales como la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, tales como trastornos de la alimentación, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipemia, los trastornos del consumo y asimilación de la energía, los trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

Las indicaciones preferentes utilizando los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la diabetes, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD).

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Son grupos alquilo preferentes los grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo en el que el residuo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y que se encuentra unido mediante un átomo de oxígeno.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior sustituido con halógeno" se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se sustituye con halógeno, por ejemplo CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alcoxi inferior sustituido con halógeno" se refiere a un grupo en el que el residuo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y que se encuentra unido mediante un átomo de oxígeno y en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha sustituido por halógeno.

El término "alquinilo" se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un triple enlace y hasta 7, preferentemente hasta 4, átomos de carbono, tal como, por ejemplo, etinilo o 2-propinilo.

El término "halógeno" se refiere a cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "cicloalquilo" es un anillo alquileno, que contiene entre 3 y 6 átomos anulares de carbono.

El término "arilo" se refiere a un anillo aromático de carbonos, tal como el anillo fenilo o naftilo, preferentemente el anillo fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 a 6 elementos o a un anillo bicíclico de 9 a 10 elementos, que puede comprender 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, tal como furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indanilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo. Son grupos heteroarilo preferentes, piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico no aromático de 5 a 7 elementos que puede comprender 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, tal como

piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, [1.4]oxazepanilo o tiomorfolinilo.

5 La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" comprende sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

10 Una realización de la invención son compuestos de fórmula I en los que X es NR' y R' es hidrógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

(RS)-1-(4-Butil-2-metil-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-urea

(RS)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-urea

15 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

(RS)-1-Fenil-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

(RS)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

(RS)-1-(3-Cloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

(RS)-1-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea

20 (RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

(RS)-1-(6-Cloro-piridín-3-il)-3-(4-piperidín-3-il-fenil)-urea

(RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-(4-piperidín-3-il-fenil)-urea

(RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea

(RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea

25 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-urea

(RS)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

(RS)-1-(4-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea

(RS)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-p-tolil-urea

(RS)-1-(6-Cloropiridín-3-il)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea

30 (RS)-1-(3-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea

(RS)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-m-tolil-urea

(RS)-1-(2-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea

(RS)-1-(4-Metilbencil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea

(R)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea o
 (S)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea.

Una realización adicional de la invención son compuestos en los que X es un enlace, por ejemplo:

- 5 (RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-4-trifluorometil-benzamida
 (RS)-2,4-Dicloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)-3-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- 10 (RS)-4-Cloro-N-[4-(1-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida
 (RS)-4-Cloro-N-[4-(1-etil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida
 (RS)-4-Cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida
 (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
 (4-Pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-6-cloro-piridín-3-carboxílico
- 15 (RS)-4-Etoxi-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)-4-Propil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)-4-Etil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)-4-Ciano-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)- 3,4-Dicloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- 20 4-Cloro-N-(4-piperidín-4-il-fenil)-benzamida
 (RS)-4-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
 4-Cloro-N-(4-piperazín-1-il-fenil)-benzamida
 4-Cloro-N-[4-((3RS,4RS)-4-fluoro-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida
 (RS)-4-Cloro-N-[3-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida
- 25 (RS)-6-Pirazol-1-il-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-nicotinamida
 (RS)-6-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-nicotinamida
 (RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
 (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
 (RS)-4-Cloro-N-[4-(4-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida
- 30 (4-Pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-quinolín-2-carboxílico
 (4-Pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-isoquinolín-1-carboxílico
 (4-Pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-4-cloro-piridín-2-carboxílico
 (4-Pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-bromo-piridín-2-carboxílico

- (RS)-2-Fluoro-4-metoxi-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida
 (4-Pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)- 6-metoxi-quinolín-2-carboxílico
 (RS)-3-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
 5 (RS)-3,4-Dicloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)-4-Etoxi-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)-N-(4-Piperidín-3-il-fenil)-4-trifluorometil-benzamida
 (RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
 (RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-2-ilmetil-fenil)-benzamida
 10 (4-Pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-1-cloro-isoquinolín-3-carboxílico
 (RS)- 4-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida
 (RS)-4-Cloro-N-[4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida
 4-Cloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
 [4-(2-Pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
 15 (RS)-N-(4-Piperidín-3-il-fenil)-4-propil-benzamida
 (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
 (4-Pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
 (4-Morfolín-2-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
 (RS)- 4-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
 20 4-Cloro-N-((R)-4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
 4-Cloro-N-((S)-4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
 (RS)-4-Cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloximetil)-fenil]-benzamida
 (RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
 (RS)-3,4-Dicloro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
 25 (4-Morfolín-2-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
 (RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-ilmetil-fenil)-benzamida
 3,4-Dicloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
 (R)-3-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 3,4-Dicloro-N-((S)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
 30 (S)-3-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (RS)-3,4-Dicloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
 (RS)-N-[4-(2-Pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida
 (RS)-4-Fluoro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida

- (RS)-3-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
 (RS)-4-Etoxi-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
 (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-pirazín-2-carboxílico
 (S)-6-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
 5 (R)-5-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida
 (S)-5-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida
 (RS)-4-Cloro-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
 (RS)-5-Etoxi-N-(4-(2-(pirrolidín-2-il)etil)fenil)picolinamida
 (RS)-N-(4-(2-(Piperidín-2-il)etil)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida
 10 (RS)-3,4-Dicloro-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
 (RS)-4-Etil-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
 (RS)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-etoxi-piridín-2-carboxílico
 (RS)-4-Metil-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)benzamida
 15 (RS)-4-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Metoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 20 (RS)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida
 (RS)-4-(Benziloxi)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 Cloruro de (RS)- 2-(4-(6-cianonicotinamido)fenil)-4-morfolinio
 (R)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 25 (S)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Etil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (R)-4-Cloro-3-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-4-Cloro-3-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 30 (R)-3-Cloro-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-3-Cloro-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (R)-N-(4-(Pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (S)-N-(4-(Pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

- (RS)- 4-(4-Clorofenoxi)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (R)-6-Cloro-N-(4-(mMorfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 (S)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 (RS)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 5 (RS)- 5-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 (RS)-Metil 4-((4-(4-(morfolín-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)metil)benzoato
 (RS)-Metil 2-Cloro-4-(4-(4-(morfolín-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)benzoato
 (RS)- 4-Ciclopropilmetoxi-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
 (RS)-4-(Metiltio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 10 (RS)-2-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (RS)-5,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 (RS)- 4-(2-Clorometil-3-hidroxi-2-metil-propoxi)-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-
 benzamida
 (RS)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 15 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (S)-3-Cloro-4-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-4-Cloro-3-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 20 (S)-3,4-Dimetil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (R)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (S)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)- N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniltiazol-5-carboxamida
 (RS)- N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniltiazol-4-carboxamida
 25 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida
 (S)-4-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-4-(Etiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 ((S)-4-piperidin-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico
 ((R)-4-piperidin-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico
 30 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
 (S)-6-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
 (S)-6-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
 (RS)-6-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida

- (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniloxazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazín-2-carboxamida
 (S)-5-Bromo-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pyrazine-2-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato
 (S)-6-Bromo-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida 2,2,2-trifluoroacetato
 5 (S)-3-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-5-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pyrazine-2-carboxamida
 (S)-3-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (R)-3,4-Dimetil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida
 10 (R)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (S)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
 (R)-4-(Metiltio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (S)-4-(Metiltio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 15 (R)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (S)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (R)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (S)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (RS)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 20 (R)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (S)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)- 3-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(pirrolidín-1-il)nicotinamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida
 25 (S)-2,6-Dicloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)isonicotinamida
 (S)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)isonicotinamida
 (R)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
 (S)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
 (R)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 30 (S)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-(pirazín-2-il)tiazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-propilnicotinamida
 (S)-6-Etil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida

- (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida
 (RS)-2-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (S)-4-Cloro-2-yodo-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (S)-N-(4-(1,4-Oxazepán-2-il)fenil)-3-clorobenzamida
 5 3-Cloro-N-(4-((2S,6S)-6-metilmorfolín-2-il)fenil)benzamida
 (R)-4-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)benzamida
 (R)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)nicotinamida
 3-Cloro-N-[4-((2S,5S)-5-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida o
 3-Cloro-N-[4-((2S,5R)-5-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida.

10

Una realización adicional de la invención son compuestos en los que X es –
 (CHR'')_q-O-, por ejemplo:

- Fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 4-fluoro-fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 15 4-Cloro-fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-fluoro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 4-fluoro-bencil éster de ácido(RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(3-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 20 2-(4-trifluoromethyl-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(3-trifluoromethyl-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(2,5-difluoro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(3,4-Dicloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 25 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 3-(4-Cloro-fenil)-propil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 indan-2-il éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-
 carbámico, o
 30 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2,3-dihidro-1H-indén-2-il 4-(piperidín-3-il)fenilcarbamato.

Una realización adicional de la invención son compuestos en los que X es –
 O(CHR'')_q-O-, por ejemplo:

(S)-2-(4-Clorofenoxi)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)acetamida, o

(S)-4-Clorobencil 4-(piperidín-3-il)fenilcarbamato.

Una realización adicional de la invención son compuestos en los que X es $-\text{CHR}''-$, por ejemplo:

(RS)-2-(4-Cloro-fenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida

5 (RS)-N-((RS)-4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida, o

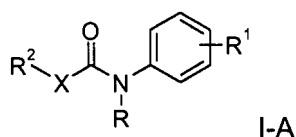
(RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-propionamida.

Una realización adicional de la invención son compuestos en los que X es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, por ejemplo:

(RS)-3-(2-Cloro-fenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida, o

10 (RS)-3-(4-Cloro-fenil)-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-propionamida.

Compuestos de fórmula:



en la que:

15 R es hidrógeno o alquilo inferior,

R¹ es $-(\text{CH}_2)_n-(\text{O})\text{O-heterocicloalquilo}$, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, hidroxilo, halógeno o con $-(\text{CH}_2)_p\text{-arilo}$,

n es 0, 1 ó 2,

o es 0 ó 1,

20 p es 0, 1 ó 2,

R² es cicloalquilo, heterocicloalquilo, o es arilo o heteroarilo, en los que los anillos aromáticos se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, heteroarilo, CF_3 , OCF_3 , OCH_2CF_3 , alcoxi inferior, $\text{CH}_2\text{-alcoxi inferior}$, alquilo inferior o ciano,

25 X es un enlace, $-\text{NR}'-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CHR}''-$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-O-}$ o $-(\text{CH}_2)_2-$,

R' es hidrógeno o alquilo inferior,

R'' es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior,

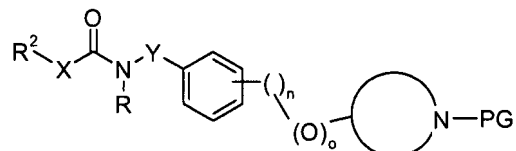
q es 0, 1 ó 2,

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos son una

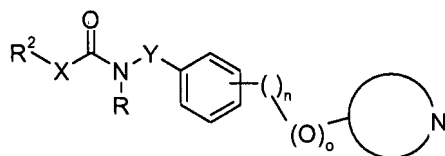
30 realización adicional de la invención.

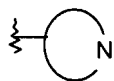
Los presentes compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos descritos posteriormente, comprendiendo dicho procedimiento:

- 5 a) cortar el grupo N-protector de los compuestos de fórmula:



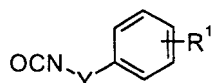
formando un compuesto de fórmula:



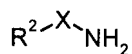
- 10 en la que  es un grupo heterocíclico seleccionado de entre piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o tiomorfolinilo, PG es un grupo N-protector seleccionado de entre $-C(O)O$ -terc-butilo y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

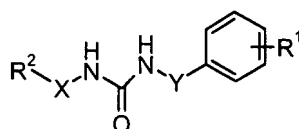
- 15 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



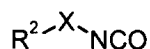
formando un compuesto de fórmula:



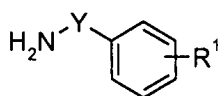
- 20 en el que X es un enlace o $-CH_2$, y las demás definiciones son tal como se ha indicado anteriormente, o

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

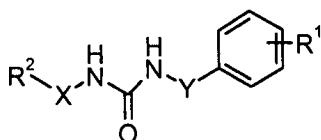
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



5 con un compuesto de fórmula:



formando un compuesto de fórmula:



10 en el que las definiciones son tal como se ha indicado anteriormente, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

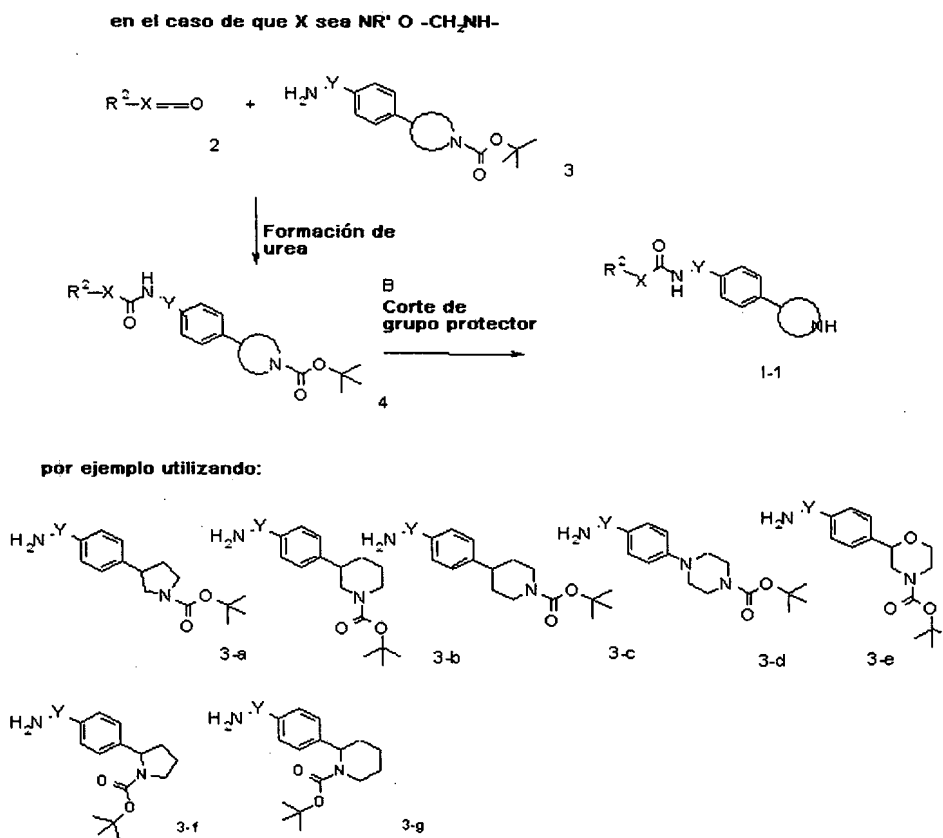
15 La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo mediante vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los esquemas 1-17 siguientes y en la descripción de 323 ejemplos específicos. El experto en la materia posee los conocimientos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente memoria a menos que se indique lo contrario.

20 En mayor detalle, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos, o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas individuales de reacción son conocidas por el experto en la materia. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en los Esquemas 1 a 17; 25 sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, la secuencia de etapas de reacción puede alterarse libremente. Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados posteriormente, mediante métodos descritos

en referencias citadas en la descripción, o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

PROCEDIMIENTO GENERAL

Esquema 1



5

Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es N o -CH₂NH=.

Etapas:

Etapas 1: La formación de urea puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una amina 3 y compuestos isocianato de alquilo o arilo 2 en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Entre los ejemplos de aminas 3 apropiadas se incluyen derivados pirrolidina N-protegidos, tales como 3-a [CAS 908334-28-1] y 3-f [CAS 889947-54-0], derivados piperidina, tales como 3-b [CAS 875798-79-1], 3-c [CAS 170011-57-1] y 3-g [CAS 908334-26-9], derivados

piperazina, tales como 3-d [CAS 170911-92-9] y derivados morfolina, tales como 3-e [CAS 1002726-96-6].

Las condiciones preferentes son: en diclorometano, a temperatura ambiente durante 3 horas.

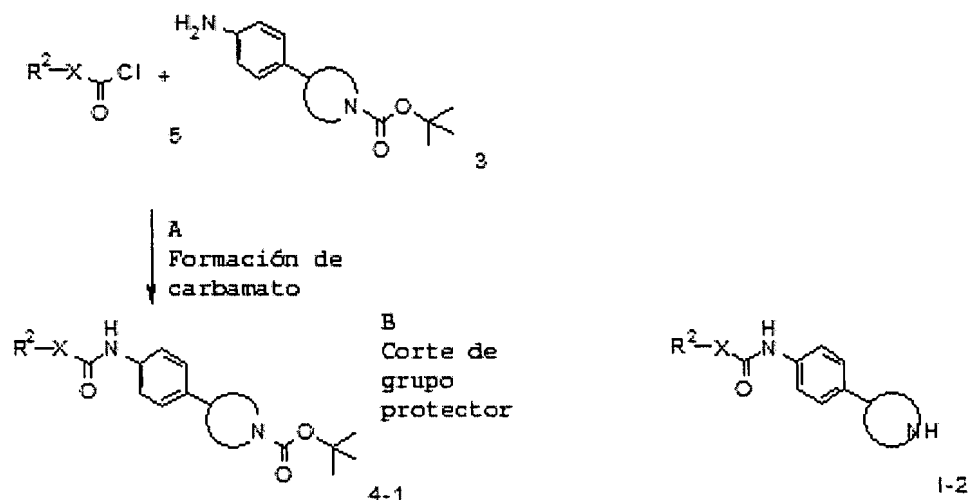
- 5 **Etapas B:** La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

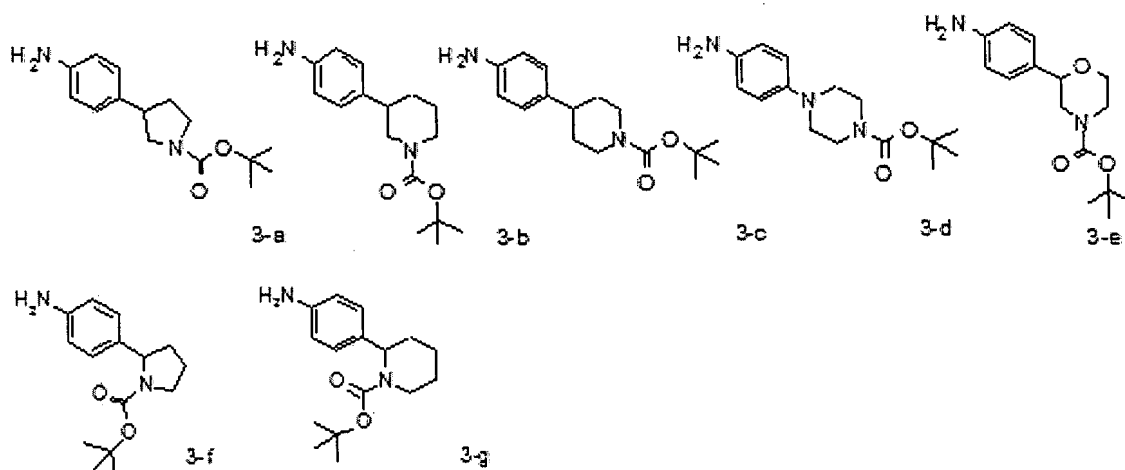
10

Esquema 2

En el caso de que X sea -O- o -CH₂-O-



por ejemplo utilizando:



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es -O- o -CH₂O-.

Etapa A: La formación de carbamato puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una amina 3 y compuestos cloroformato de alquilo o arilo 5 en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Entre los ejemplos de aminas 3 apropiadas se incluyen derivados pirrolidina N-protegidos, tales como 3-a [CAS 908334-28-1] y 3-f [CAS 889947-54-0], derivados piperidina, tales como 3-b [CAS 875798-79-1], 3-c [CAS 170011-57-1] y 3-g [CAS 908334-26-9], derivados piperazina,

tales como 3-d [CAS 170911-92-9] y derivados morfolina, tales como 3-e [CAS 1002726-96-6].

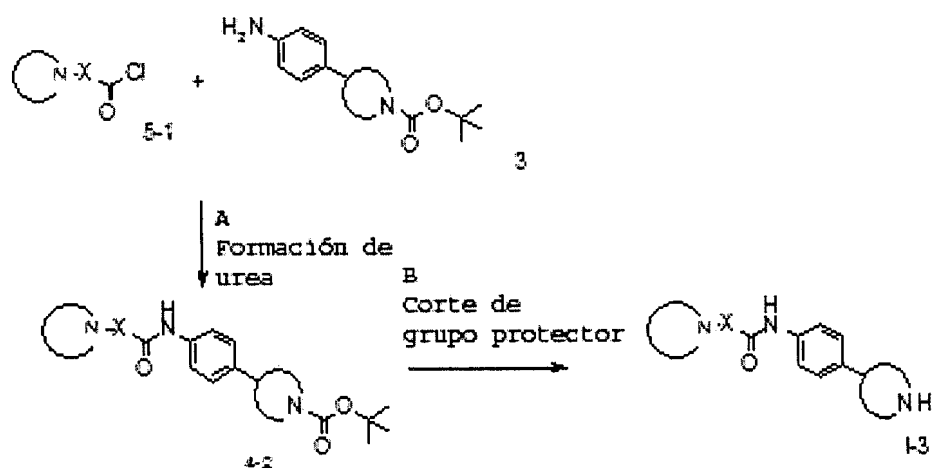
Las condiciones preferentes son trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas.

- 5 **Etapa B:** La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C. Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

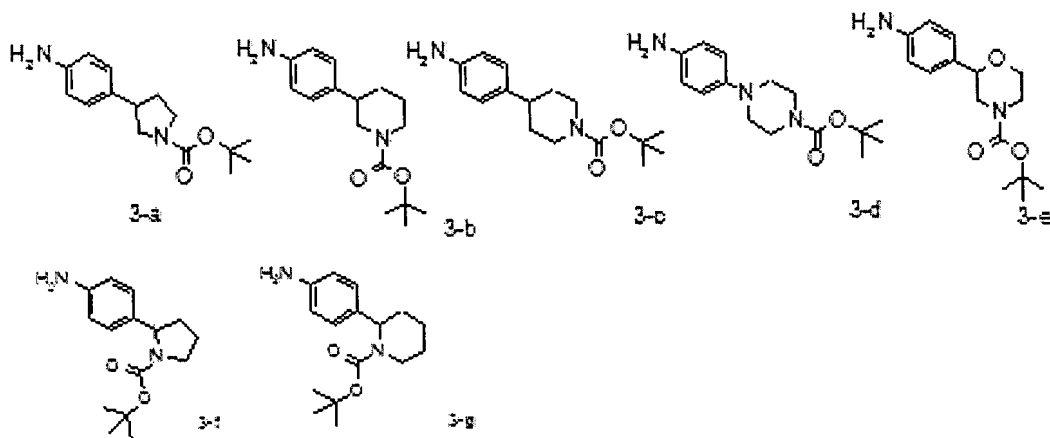
10

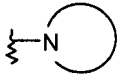
Esquema 3

en el caso de que X sea un enlace



por ejemplo utilizando:



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y  es un grupo heterociclolaquilo que puede contener algunos heteroátomos adicionales, tales como N, S o O.

- 5 **Etapa A:** La formación de urea puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una amina 3 y compuestos cloroformamida de alquilo o arilo 5-1 en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Entre los ejemplos de
- 10 aminas 3 apropiadas se incluyen derivados pirrolidina N-protectidos, tales como 3-a [CAS 908334-28-1] y 3-f [CAS 889947-54-0], derivados piperidina, tales como 3-b [CAS 875798-79-1], 3-c [CAS 170011-57-1] y 3-g [CAS 908334-26-9], derivados piperazina, tales como 3-d [CAS 170911-92-9] y derivados morfolina, tales como 3-e [CAS 1002726-96-6].

- 15 Las condiciones preferentes son trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas.

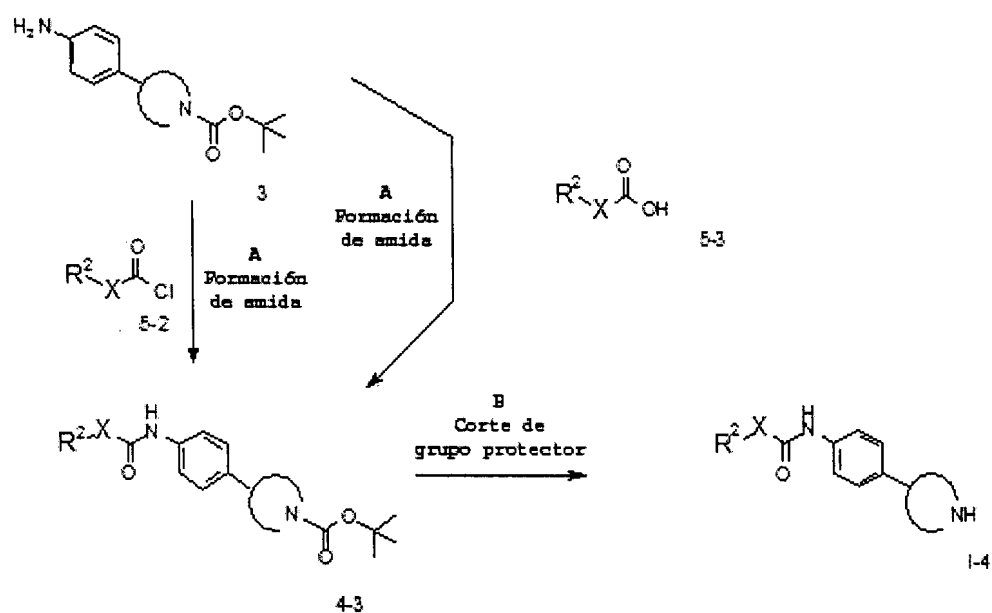
- Etapa B:** La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como
- 20 CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

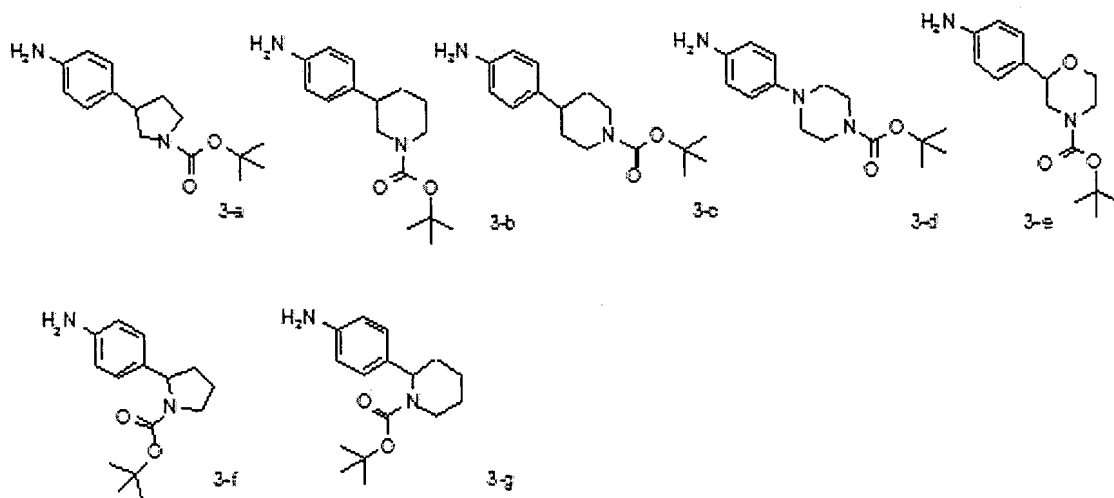
Esquema 4

5

en el caso de que X sea un enlace o CH_2 ,



por ejemplo utilizando:



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es un enlace o $-\text{CH}_2-$.

Etapa A: La formación de amida puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una amina 3 y compuestos cloruro de alquilo o arilo 5-2 en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Entre los ejemplos de aminas 3 apropiadas se incluyen derivados pirrolidina N-protegidos, tales como 3-a [CAS 908334-28-1] y 3-f [CAS 889947-54-0], derivados piperidina, tales como 3-b [CAS 875798-79-1], 3-c [CAS 170011-57-1] y 3-g [CAS 908334-26-9], derivados piperazina, tales como 3-d [CAS 170911-92-9] y derivados morfolina, tales como 3-e [CAS 1002726-96-6].

Las condiciones preferentes son trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas.

Alternativamente, la formación de amida puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una amina 3 y los ácidos carboxílicos 5-3 en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como DCC, EDC, TBTU o HATU en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina en solventes halogenados, tales como diclorometano ó 1,2-dicloroetano o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME.

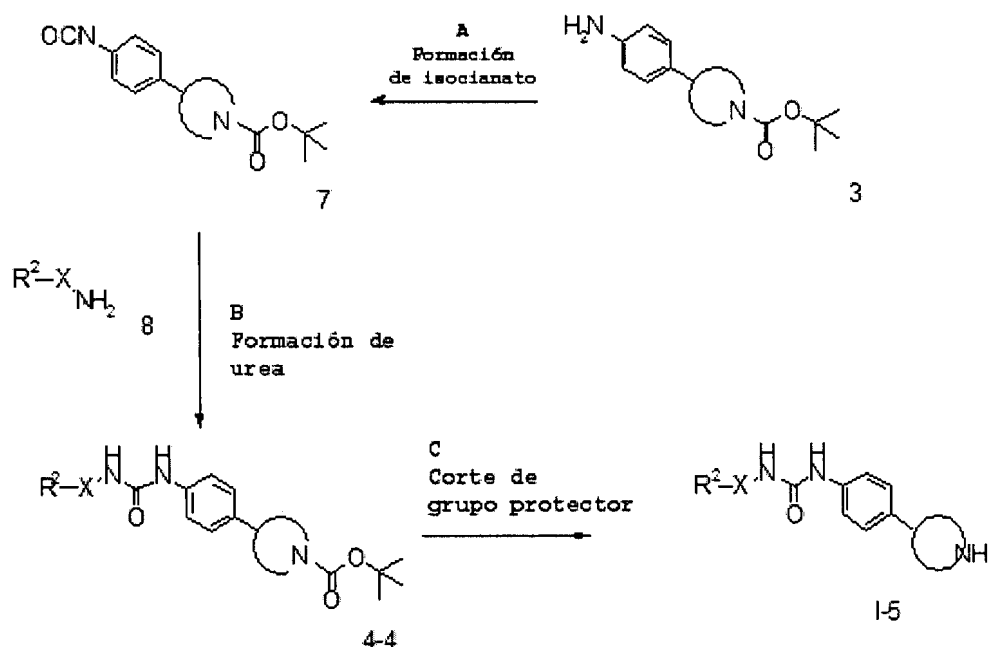
Las condiciones preferentes son TBTU con N-metilmorfolina en THF a 50°C durante 18 horas.

Etapa B: La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

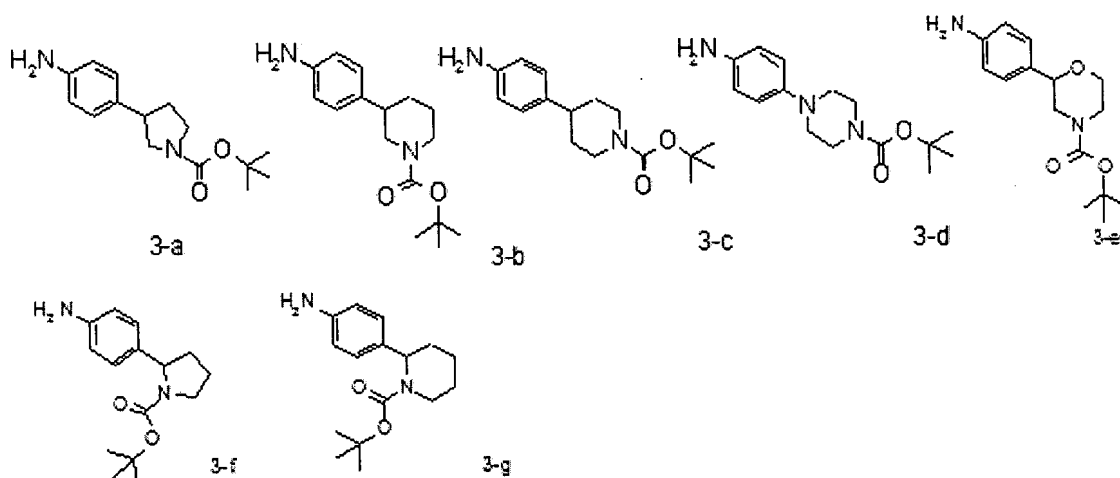
Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

Esquema 5

en el caso de X sea un enlace, CHR' o $-(CH_2)_2-$



por ejemplo utilizando:



Los sustituyentes son los indicados anteriormente, y X es un enlace, $-CHR'$ o $-(CH_2)_2-$.

- EtapA A:** La formación de isocianato puede conseguirse mediante tratamiento de una
- 5 amina 3 con trifosgeno, difosgeno o fosgeno en solventes halogenados, tales como diclorometano ó 1,2-dicloroetano en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Entre los ejemplos de aminas 3 apropiadas se incluyen derivados

pirrolidina N-protegidos, tales como 3-a [CAS 908334-28-1] y 3-f [CAS 889947-54-0], derivados piperidina, tales como 3-b [CAS 875798-79-1], 3-c [CAS 170011-57-1] y 3-g [CAS 908334-26-9], derivados piperazina, tales como 3-d [CAS 170911-92-9] y derivados morfolina, tales como 3-e [CAS 1002726-96-6].

- 5 Las condiciones preferentes son: trifosgeno y trietilamina en diclorometano a 45°C durante 18 horas.

Etapa B: La formación de urea puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre un compuesto isocianato 7 y una amina 8 en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales
10 como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

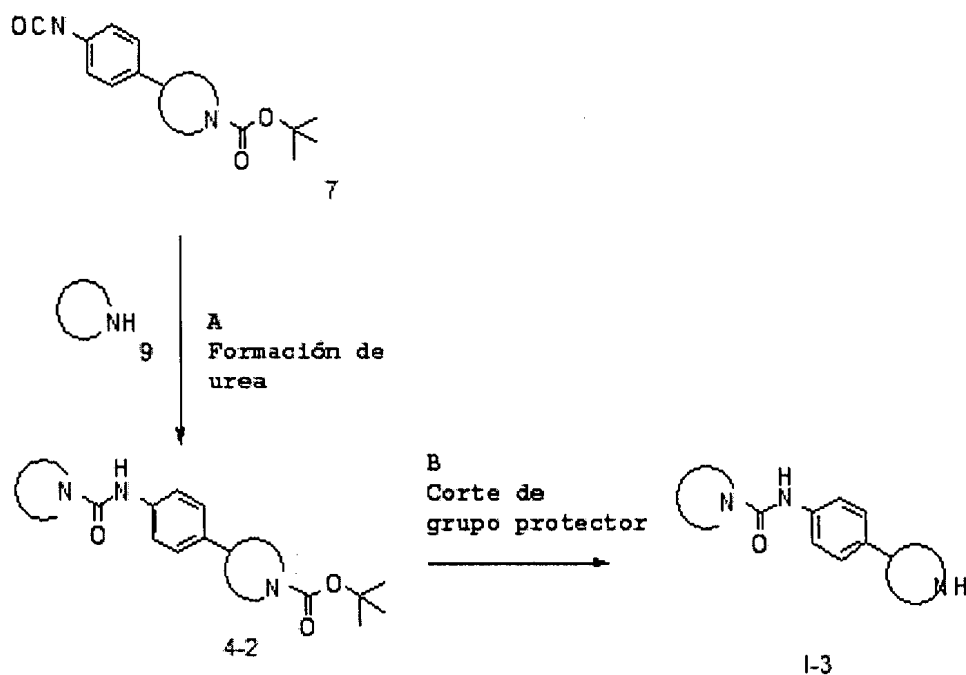
Las condiciones preferentes son: en diclorometano, a temperatura ambiente durante 3 horas.

Etapa C: La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos
15 minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

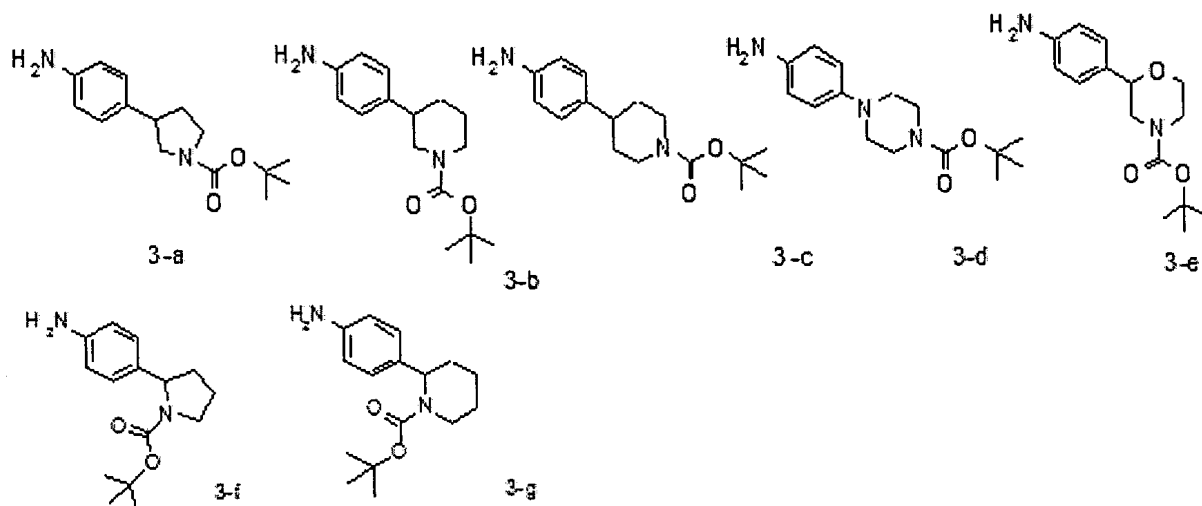
Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

Esquema 6

en el caso de que X sea un enlace



por ejemplo utilizando:



Los sustituyentes son los indicados anteriormente.

Etapa A: La formación de urea puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre un compuesto isocianato 7 (ver el Esquema 5) y una amina 9 en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

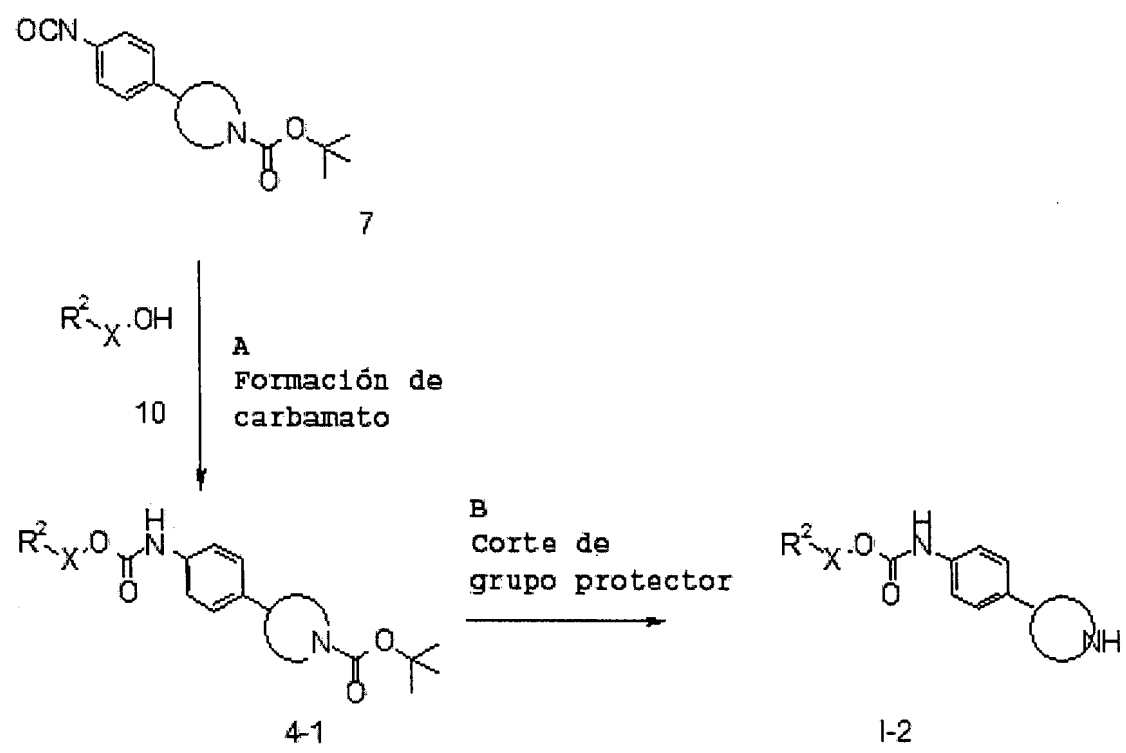
Las condiciones preferentes son: en diclorometano, a temperatura ambiente durante 3 horas.

Etapas B: La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

Esquema 7

en el caso de que X sea un enlace o -CH₂-



10

Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es un enlace o -CH₂-.

Etapas A: La formación de carbamato puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre un compuesto isocianato **7** (ver el Esquema 5) y un alcohol **10** en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes

15

etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

Las condiciones preferentes son: N,N-diisopropiletilamina en THF a 110°C durante 18 horas.

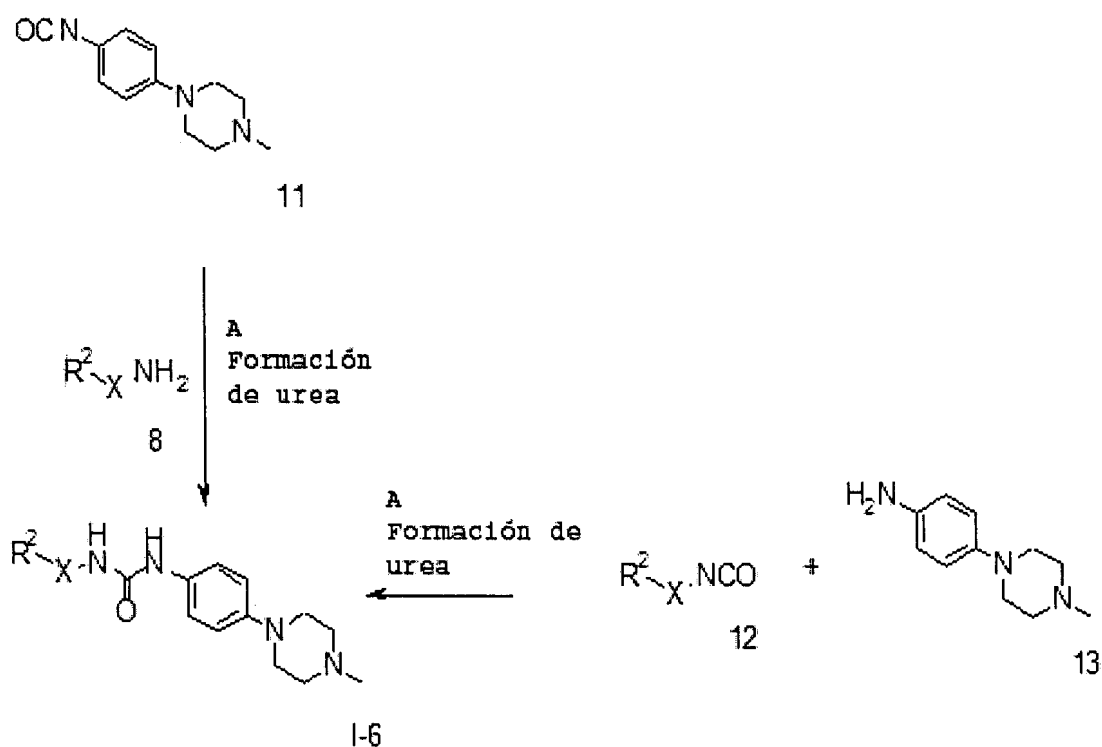
- 5 **Etapa B:** La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

10

Esquema 8

en el caso de que X sea un enlace o -CH₂-



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es un enlace o -CH₂-.

- 15 **Etapa A:** La formación de urea puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre isocianato 11 (CAS nº 879896-39-6) y alquilamina o arilamina 8 en

solventes halogenados, tales como diclorometano ó 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME, TBME, o solventes orgánicos polares, tales como DMF, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

- 5 Las condiciones preferentes son: DMF a temperatura ambiente durante 18 horas.

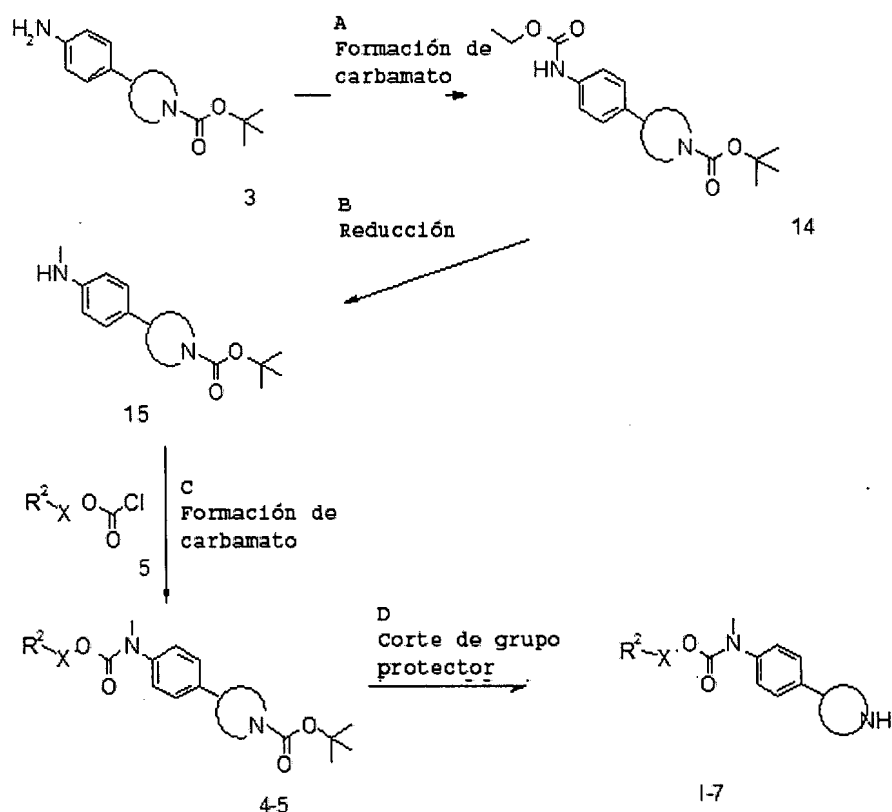
Alternativamente, la formación de urea puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre amina 13 (CAS nº 16153-81-4) e isocianato de alquilo o arilo 12 en solventes halogenados, tales como diclorometano ó 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME, TBME, o solventes orgánicos

- 10 polares, tales como DMF, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

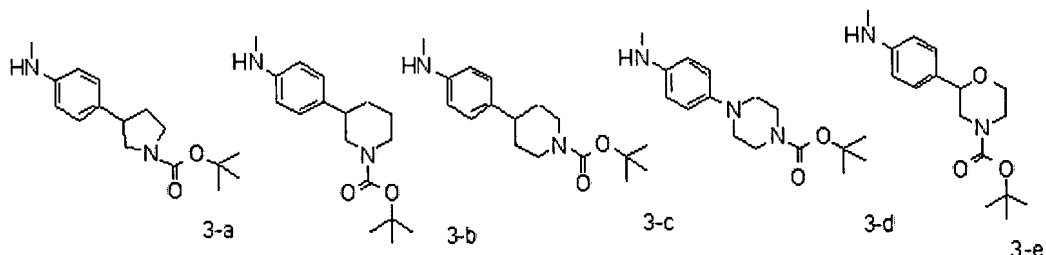
Las condiciones preferentes son: DMF a temperatura ambiente durante 2 horas.

Esquema 9

en el caso de que X sea un enlace o $-\text{CH}_2-$



por ejemplo utilizando:



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es un enlace o $-\text{CH}_2-$.

Etapas A: La formación de carbamato puede conseguirse mediante tratamiento de una amina 3 con cloroformato de etilo en solventes halogenados, tales como diclorometano ó 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Entre los ejemplos de aminas 3 apropiadas se incluyen derivados pirrolidina N-protegidos, tales como 3-a [CAS nº 908334-28-1], derivados piperidina tales como 3-b [CAS nº

875798-79-1] y 3-c [CAS nº 170011-57-1], derivados piperazina tales como 3-d [CAS nº 170911-92-9] y derivados morfolina, tales como 3-e [CAS nº 1002726-96-6].

Las condiciones preferentes son trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas.

- 5 **Etapa B:** La reducción puede conseguirse mediante tratamiento de carbamato 14 con un agente reductor hidruro de aluminio, tal como Red-Al en un solvente etéreo, tal como THF o dioxano a temperaturas de entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

Las condiciones preferentes son: THF a temperatura ambiente durante 5 horas y
10 después a 50°C durante 15 minutos.

- Etapa C:** La formación de carbamato puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una amina 15 y compuestos cloroformato de alquilo o arilo 5 en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME en presencia de una
15 base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

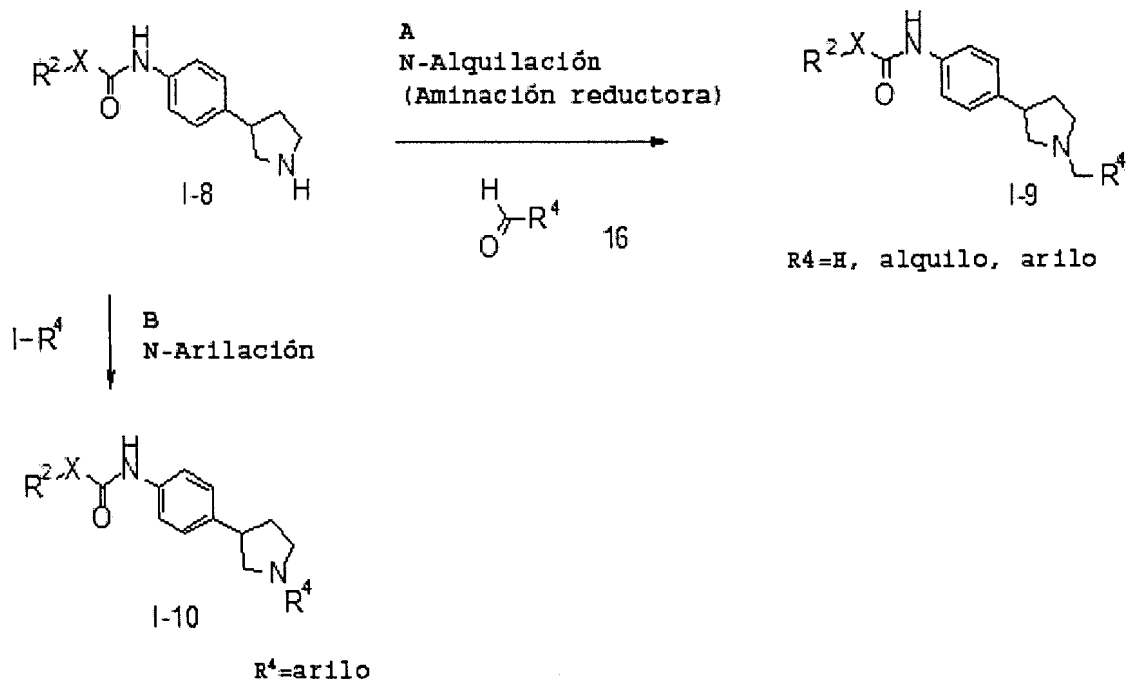
Las condiciones preferentes son trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas.

- Etapa D:** La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como
20 CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

Esquema 10

en el caso de que X sea un enlace,
 NR' , $-\text{CH}_2\text{NH}-$, CHR'' , $-(\text{CH}_2)_q\text{-O-}$ o $-(\text{CH}_2)_2-$



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es un enlace, $-\text{NR}'$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CHR}''$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-O-}$ o $-(\text{CH}_2)_2$,

- 5 **Etapa A:** La N-alquilación puede conseguirse mediante una reacción de aminación reductora que implica el tratamiento de compuestos amino I-8 con un aldehído, tal como formaldehído, acetaldehído, benzaldehído o fenilacetaldehído en presencia de un ácido de Bronsted o de Lewis, de manera que se forme el compuesto imina correspondiente, con el tratamiento *in situ* con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico.

Las condiciones preferentes al utilizar solución acuosa de formaldehído son cloruro de zinc, acetato sódico y cianoborohidruro sódico en metanol a 50°C durante la noche.

Las condiciones preferentes al utilizar acetaldehído, benzaldehído o fenilacetaldehído son ácido acético, acetato sódico y triacetoxiborohidruro sódico en 1,2-dicloroetano a

- 15 50°C durante la noche.

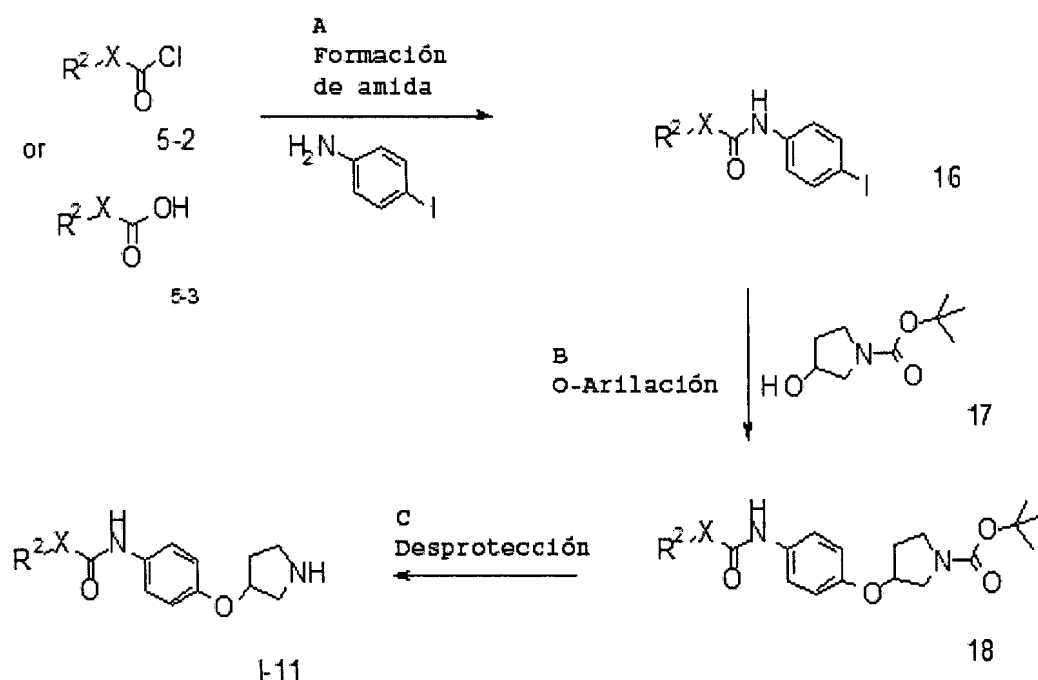
Etapa B: La N-arilación puede conseguirse mediante tratamiento de compuestos amina I-8 con yoduros de arilo en presencia de un catalizador metal, por ejemplo utilizando

una reacción de Ullmann mediada por cobre, o una reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.

Las condiciones preferentes son: óxido férrico catalítico, L-prolina catalítica y terc-butóxido sódico en DMSO a 135°C durante la noche según el procedimiento de Guo *et al.* (*Org. Lett.* 10:4513-4516, 2008).

Esquema 11

en el caso de que X sea un enlace o $-\text{CH}_2-$



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es un enlace o $-\text{CH}_2-$.

- 10 **Etapas A:** La formación de amida puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una arilamina y un cloruro ácido de alquilo o arilo **5-2** en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.
- 15 Las condiciones preferentes son trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 4 horas.

Alternativamente, la formación de amida puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una arilamina y ácidos carboxílicos **5-3** en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como DCC, EDC, TBTU o HATU en presencia de una base

orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina en solventes halogenados, tales como diclorometano ó 1,2-dicloroetano o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME.

Las condiciones preferentes son TBTU con N-metilmorfolina en THF a 50°C durante 18
5 horas.

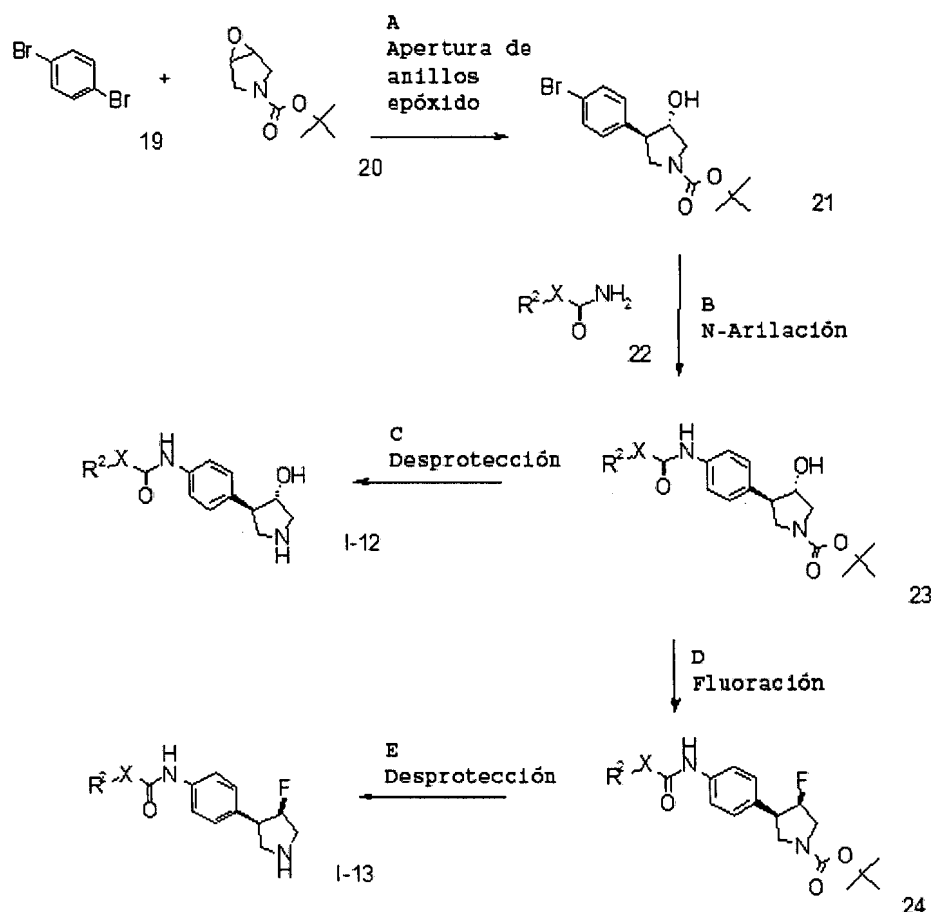
Etapas B: La O-arilación puede conseguirse mediante tratamiento de yoduros de arilo 16 con derivado hidroxipirrolidina 17 (CAS nº 103057-44-9) en presencia de un catalizador metal, por ejemplo utilizando una reacción de Ullmann mediada por cobre o una reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.

10 Las condiciones preferentes son: yoduro de cobre (I) catalítico, 1,10-fenantrolina catalítica y carbonato de cesio, en ausencia de solvente adicional a 130°C durante la noche según el procedimiento de Buchwald y colaboradores (Org. Lett. 4:973-976, 2002).

Etapas C: La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos 15 minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

en el caso de que X sea un enlace o $-\text{CH}_2-$



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es un enlace o $-\text{CH}_2-$.

Etapas A: Pueden prepararse derivados hidroxipirrolidina 21 mediante adición de 4-bromo-fenil-litio a epóxido 20 (CAS nº 114214-49-2) en presencia de un ácido de Lewis, tal como eterato de trifluoruro de boro, en la que puede prepararse en primer lugar 4-bromo-fenil-litio *in situ* mediante tratamiento de 1,4-dibromobenceno 19 con un equivalente estequiométrico de n-butil-litio. La reacción puede llevarse a cabo en solventes orgánicos etéreos, tales como éter dietílico o THF, preferentemente a baja temperatura.

Las condiciones preferentes son: THF a -78°C durante 30 minutos para la generación de 4-bromo-fenil-litio y después -78°C durante 2 horas para la reacción de apertura de epóxido.

Etapa B: La N-arilación puede conseguirse mediante tratamiento de bromuro de arilo 21 con compuestos amida 22 en presencia de un catalizador metal, por ejemplo utilizando una reacción de Ullmann mediada por cobre o una reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.

- 5 Las condiciones preferentes son: yoduro de cobre (I) catalítico, N,N'-dimetiletilendiamina catalítica y carbonato de cesio en dioxano a 120°C durante la noche según el procedimiento de Buchwald y colaboradores (Org. Lett. 9:4749-4751, 2007).

- 10 **Etapa C:** La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

- 15 **Etapa D:** La fluoración de alcohol 23 puede conseguirse mediante tratamiento con un agente fluorante, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en un solvente orgánico no prótico.

Las condiciones preferentes son DAST en una mezcla de acetonitrilo y 1,2-dicloroetano a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente durante 1 hora.

- 20 **Etapa E:** La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

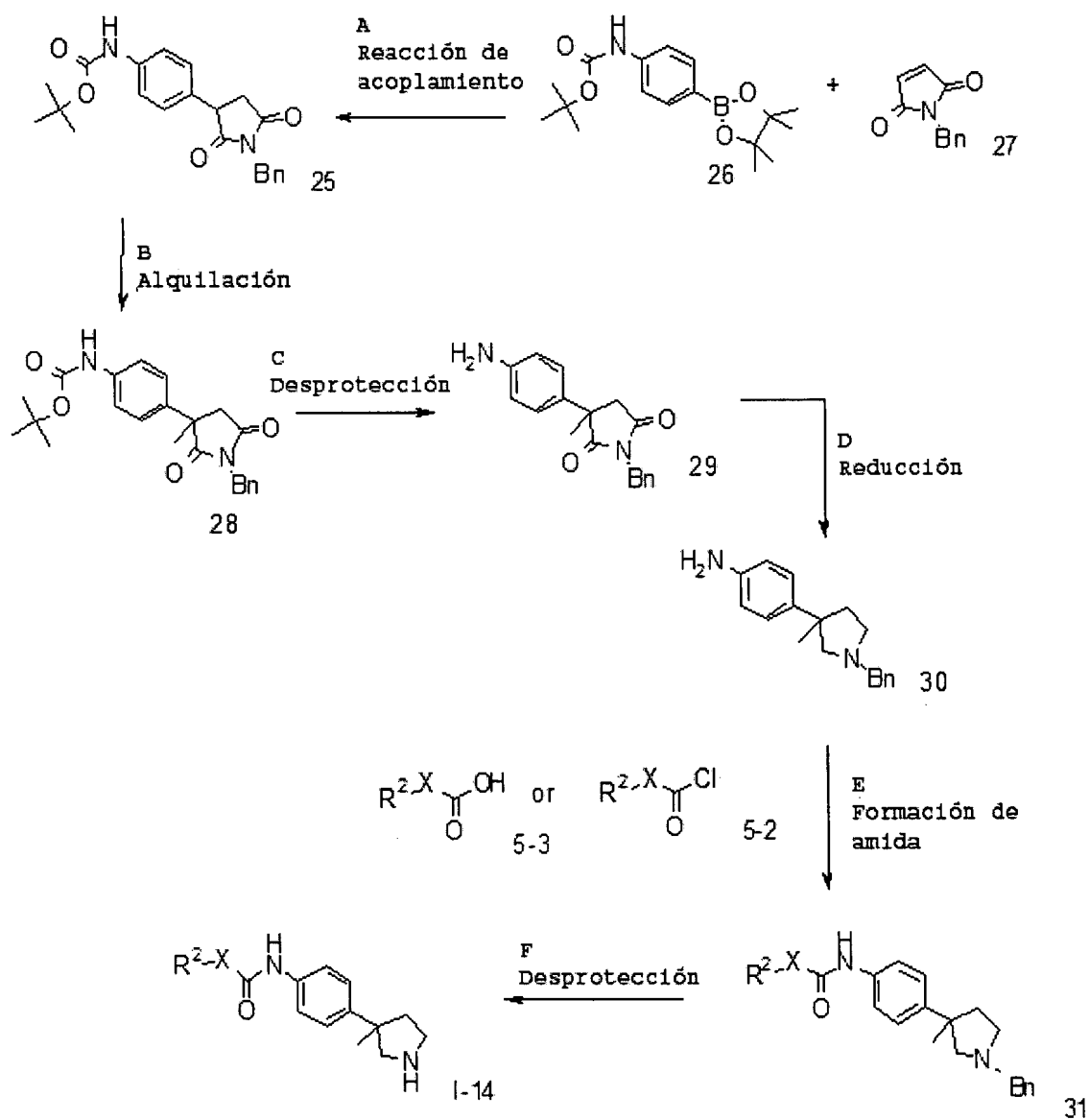
25

30

5

Esquema 13

en el caso de que X sea un enlace o $-\text{CH}_2-$



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es un enlace o $-\text{CH}_2-$.

Etapa A: Puede prepararse pirrolidindiona de arilo 25 utilizando una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por metal, por ejemplo utilizando una adición de conjugado catalizada por rodio de éster arilborónico 26 (CAS nº 330793-01-6) con maleimida 27 (CAS nº 1631-26-1).

- 5 Las condiciones preferentes son $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ catalítico, hidróxido potásico en dioxano acuosa a 90°C durante 5 minutos bajo irradiación de microondas según el procedimiento de Iyer *et al.* (Tetrahedron Lett. 48:4413-4418, 2007).

- Etapa B:** La alquilación puede conseguirse mediante tratamiento con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato de cesio en un solvente orgánico no prótico polar, tal como DMF a una temperatura de entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

Las condiciones preferentes son la utilización de yoduro de metilo y carbonato de cesio en DMF a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 15 **Etapa C:** La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 , o con ácidos orgánicos, tales como CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

- 20 **Etapa D:** La reducción puede conseguirse mediante tratamiento de carbamato 29 con un agente reductor hidruro de aluminio, tal como hidruro de litio-aluminio en un solvente etéreo, tal como THF o dioxano a temperaturas de entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

Las condiciones preferentes son THF a 70°C durante 1 hora.

- 25 **Etapa E:** La formación de amida puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una amina 30 y un cloruro ácido de alquilo o arilo 5-2 en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

- 30 Las condiciones preferentes son trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 3 horas.

Alternativamente, la formación de amida puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre amina 30 y ácidos carboxílicos 5-3 en presencia de un reactivo de

acoplamiento, tal como DCC, EDC, TBTU o HATU en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina en solventes halogenados, tales como diclorometano ó 1,2-dicloroetano o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME.

- 5 Las condiciones preferentes son TBTU con N-metilmorfolina en THF a 50°C durante 18 horas.

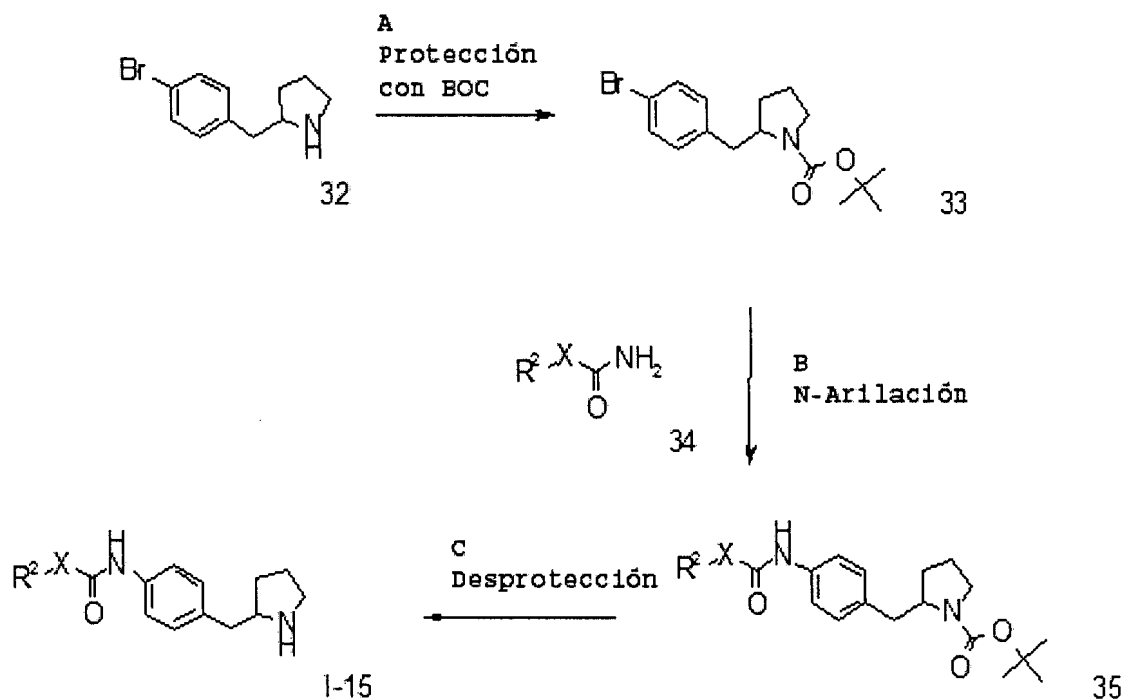
- Etapas F:** La eliminación del grupo protector de bencilo puede llevarse a cabo mediante hidrogenación con hidrógeno bajo presión normal o elevada o mediante hidrogenación por transferencia utilizando formato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógenos, con un catalizador, tal como PtO_2 , Pd-C o níquel de Raney en solventes, tales como MeOH, EtOH, H_2O , dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF o mezclas de los mismos.

Las condiciones preferentes son formato amónico en presencia de paladio sobre carbono en MeOH a 100°C durante 1 hora.

15

Esquema 14

en el caso de que X sea un enlace o $-\text{CH}_2-$



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es un enlace o $-\text{CH}_2-$.

Etapa A: La introducción de un grupo protector de BOC puede conseguirse mediante tratamiento de derivado bencil-pirrolidina 32 (CAS nº 383127-68-2) con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base orgánica, tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina en solventes no próticos, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, dioxano, THF o DMF, o utilizando bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico o carbonato sódico en sistemas de solventes acuosos, tales como agua, etanol acuoso o metanol acuoso.

Las condiciones preferentes son N,N-diisopropiletilamina en 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente durante 1 hora.

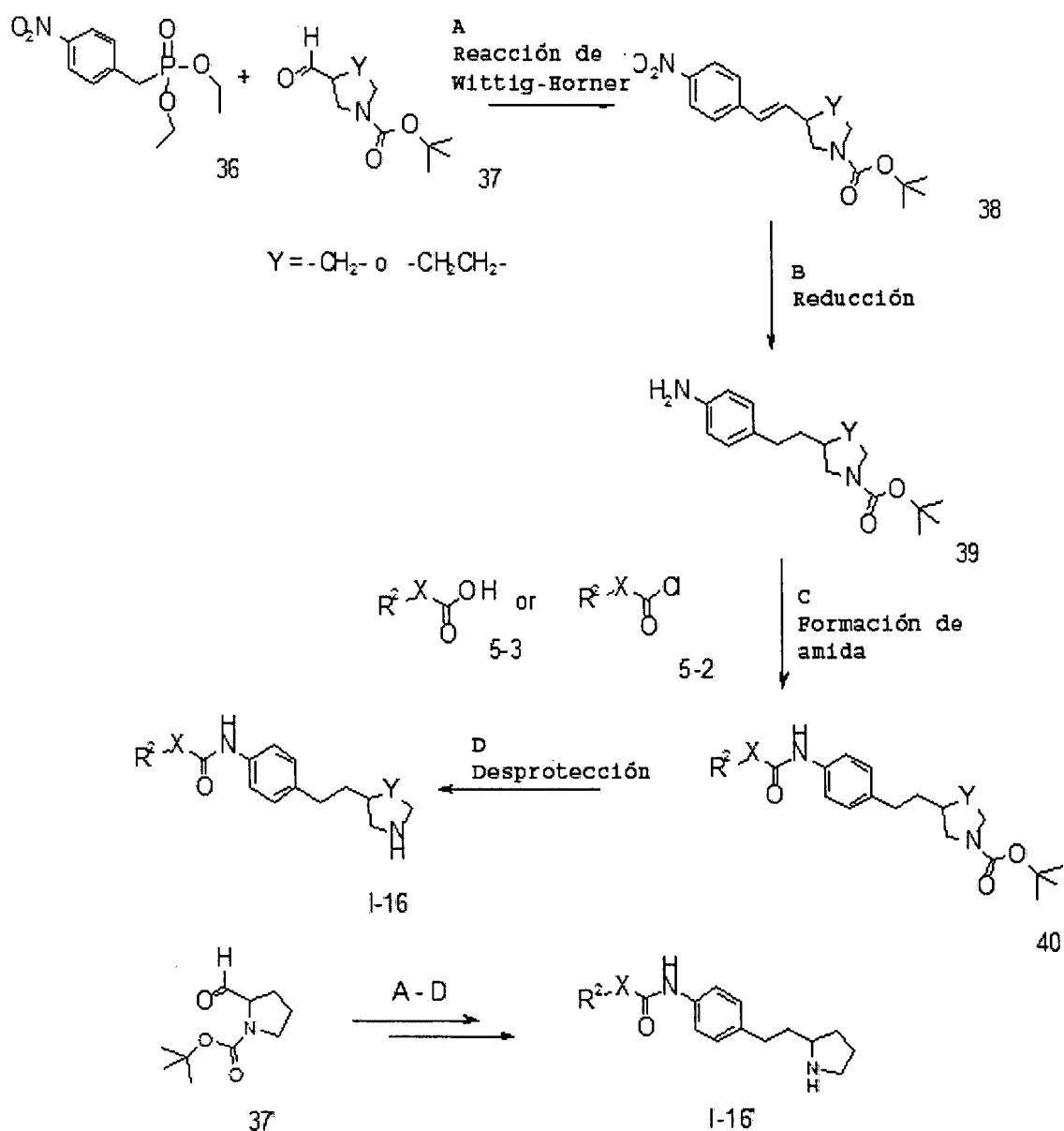
Etapa B: La N-arilación puede conseguirse mediante tratamiento de bromuro de arilo 33 con compuestos amida 34 en presencia de un catalizador metal, por ejemplo utilizando una reacción de Ullmann mediada por cobre o una reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.

Las condiciones preferentes son: yoduro de cobre (I) catalítico, N,N'-dimetiletilendiamina catalítica y carbonato de cesio en dioxano a 120°C durante la noche según el procedimiento de Buchwald y colaboradores (Org. Lett. 9:4749-4751, 2007).

Etapa C: La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

X es un enlace o $-\text{CH}_2-$



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es un enlace o $-\text{CH}_2-$, e Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

- 5 **Etapas A:** La reacción de Wittig-Horner entre dialquil-éster de ácido fosfónico sustituido con bencilo 36 (CAS nº 2609-49-6) y un aldehído 37 (por ejemplo terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico [CAS nº 59379-02-1] o terc-butil-éster de

ácido (RS)-3-formil-piperidín-1-carboxílico [CAS nº 118156-93-7]) puede conseguirse mediante la utilización de una base, tal como NaH, KOtBu, NaOMe, NaOEt, n-BuLi, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA en un solvente, tal como THF, dioxano, acetonitrilo, 1,2-dimetoxietán, DMF, benceno, tolueno o mezclas de los mismos a temperatura de
5 entre -78°C y -80°C durante 15 minutos a 8 horas, y en caso apropiado, la adición opcional de un éter corona para la formación de iluro y después la condensación del iluro con el compuesto carbonilo en el mismo solvente a temperaturas de entre 0°C y 80°C durante 1 a 24 horas. Alternativamente, la base, el compuesto carbonilo y la base y el éter corona opcional pueden añadirse a la mezcla de reacción simultáneamente sin
10 preformación del iluro a temperaturas de entre -78°C y 80°C .

Las condiciones preferentes son la formación de iluro a -78°C utilizando solución de LDA en hexano/THF como base y THF como solvente, haciendo reaccionar el éster de ácido fosfónico durante 60 minutos a -78°C y después condensando con el componente carbonilo a -78°C y después dejando que se caliente hasta la temperatura
15 ambiente durante la noche.

Etapa B: La reducción simultánea del alqueno y la función nitro pueden llevarse a cabo mediante hidrogenación con hidrógeno bajo presión normal o elevada o mediante hidrogenación por transferencia utilizando formato amónico o ciclohexadieno como fuente de hidrógenos, con un catalizador, tal como PtO_2 , Pd-C o níquel de Raney en
20 solventes, tales como MeOH, EtOH, H_2O , dioxano, THF, HOAc, EtOAc, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF o mezclas de los mismos. Alternativamente, la reducción del alqueno puede ser realizada por Mg en MeOH, o por LiAlH_4 en THF o éter dietílico.

Las condiciones preferentes son la hidrogenación en presencia de Pd/C como catalizador con MeOH como solvente.

25 **Etapa C:** La formación de amida puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una amina 39 y un cloruro ácido de alquilo o arilo 5-2 en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

30 Las condiciones preferentes son trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 3 horas.

Alternativamente, la formación de amida puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre amina 39 y ácidos carboxílicos 5-3 en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como DCC, EDC, TBTU o HATU en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina en solventes halogenados, tales como diclorometano ó 1,2-dicloroetano o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME.

Las condiciones preferentes son TBTU con N-metilmorfolina en THF a 50°C durante 18 horas.

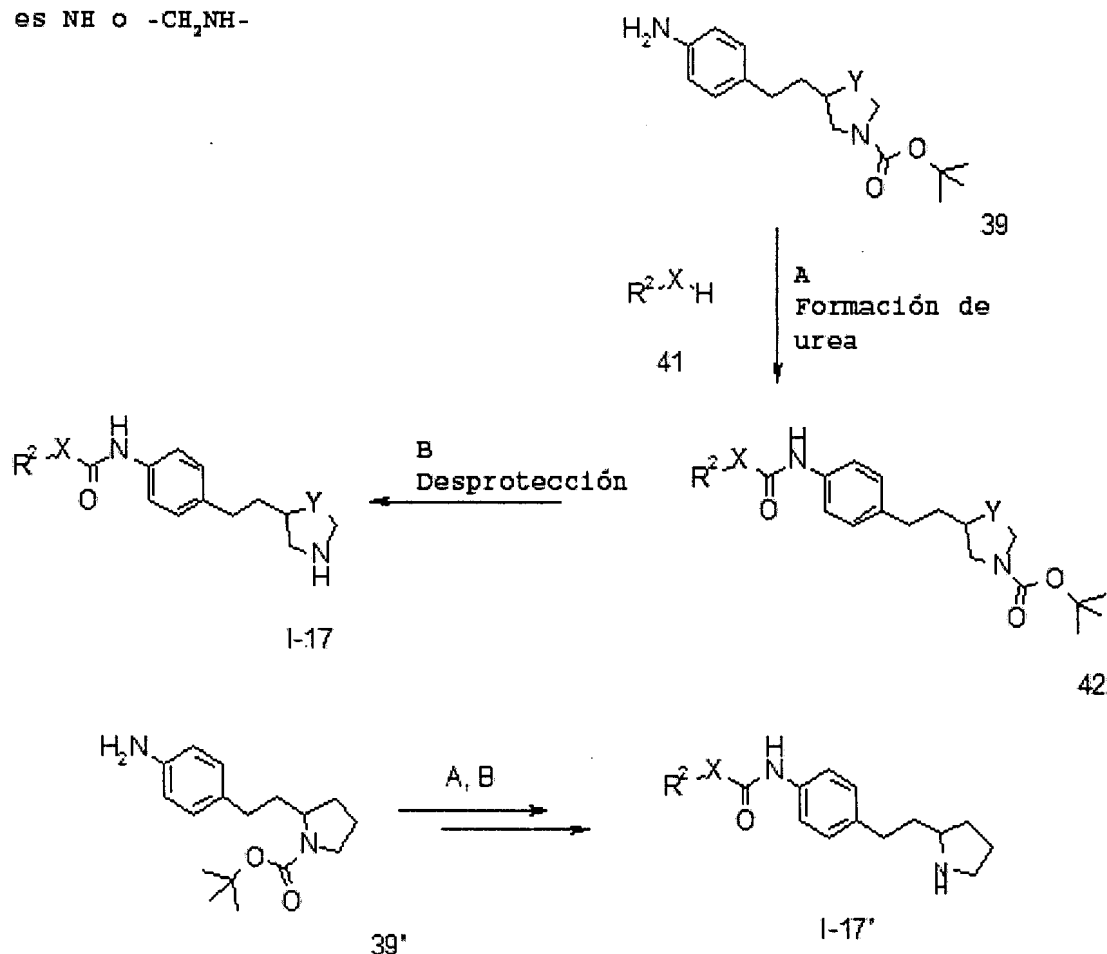
Etapas D: La eliminación del grupo N-protector de BOC puede realizarse con ácidos minerales, tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o con ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

De manera similar, las etapas siguientes A-D partiendo del aldehído 37' (terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-pirrolidín-1-carboxílico [CAS nº 117625-90-8]) en lugar del aldehído 37 conduce al producto I-16' en lugar de I-16.

Esquema 16

X es NH o $-\text{CH}_2\text{NH}-$



Los sustituyentes son los indicados anteriormente y X es $-\text{NH}$ o $-\text{CH}_2\text{NH}-$.

Etapa A: Puede conseguirse la formación de urea mediante reacción de arilamina 39 con trifosgeno y con una alquilamina o arilamina 41 en solventes halogenados, tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano, o solventes etéreos, tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME, o solventes orgánicos polares, tales como DMF, en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

Las condiciones preferentes son trifosgeno y trietilamina en dicloroetano a 80°C durante 18 horas.

Etapa B: La eliminación del grupo N-protector BOC puede llevarse a cabo con ácidos minerales, tales como HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 , o con ácidos orgánicos, tales como CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes, tales como CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O a una temperatura de entre 0°C y 80°C .

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.
De manera similar, siguiendo las etapas A y B partiendo de amina 39' en lugar de amina 39 conduce al producto I-17' en lugar de a I-17.

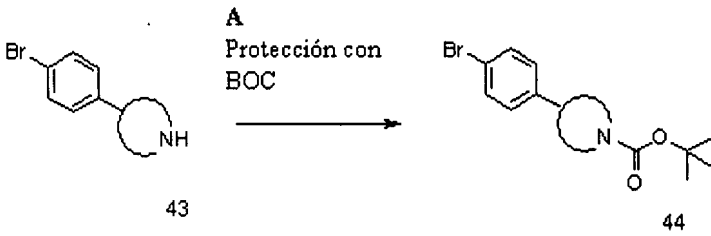
5

Esquema 17

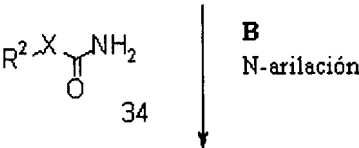
10

Donde X es un enlace o -CH₂-

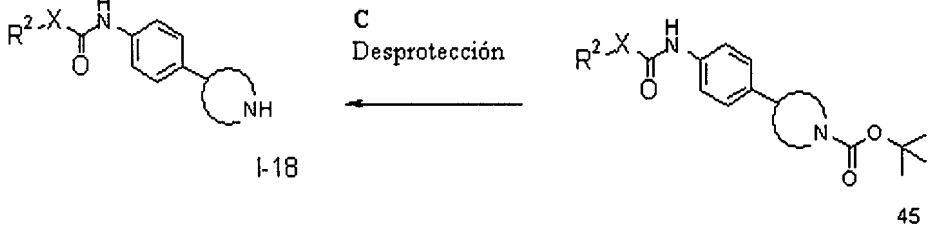
15



20

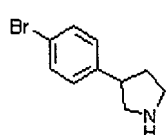


25

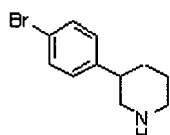


30

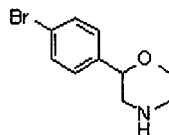
Por ejemplo usando:



43-a



43-b



43-c

Los sustituyentes son los indicados anteriormente, y X es un enlace o $-\text{CH}_2-$.

- 5 **Etapas A:** La introducción de un grupo protector BOC puede conseguirse mediante tratamiento de una amina cíclica 43 con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base orgánica, tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina en solventes no próticos, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, dioxano, THF o DMF, o utilizando bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico o carbonato sódico en sistemas de
- 10 solvente acuoso, tales como agua, etanol acuoso o metanol acuoso. Entre los ejemplos de aminas cíclicas apropiadas 43 se incluyen derivados pirrolidina, tales como 43-a [CAS nº 328546-98-1], derivados piperidina, tales como 43-b [CAS nº 769944-72-1] y derivados morfolina, tales como 43-c [CAS nº 83555-73-1].

Las condiciones preferentes son N,N-diisopropiletilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas.

15

Etapas B: La N-arilación puede llevarse a cabo mediante tratamiento de bromuro de arilo 44 con compuestos amida 34 en presencia de un catalizador metal, por ejemplo utilizando una reacción de Ullmann mediada por cobre o una reacción de Buchwald-Hartwig catalizada por paladio.

- 20 Las condiciones preferentes son yoduro de cobre (I) catalítico, N,N'-dimetiletilendiamina catalítica y carbonato de cesio en dioxano en un tubo sellado calentado en un horno microondas a 180°C durante 2 horas según una modificación (calentamiento con microondas) del procedimiento de Buchwald y colaboradores (Org. Lett. 9:4749-4751, 2007).

- 25 **Etapas C:** La eliminación del grupo N-protector BOC puede llevarse a cabo con ácidos minerales, tales como HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 , o con ácidos orgánicos, tales como

CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en solventes, tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeOH, EtOH o H₂O a una temperatura de entre 0°C y 80°C.

Las condiciones preferentes son: HCl 4 N en dioxano y THF a 60°C durante la noche.

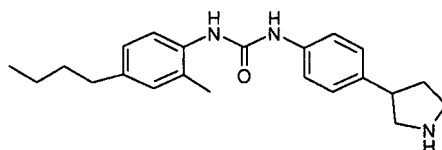
5 Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y purificación de los compuestos e intermediarios indicados en la presente memoria puede llevarse a cabo, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía en capa fina, 10 cromatografía en capa gruesa, cromatografía líquida de presión baja o alta preparativa o una combinación de dichos procedimientos. Las ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuadas pueden obtenerse haciendo referencia a las preparaciones y ejemplos proporcionados posteriormente en la presente memoria. Sin embargo, evidentemente también podrían utilizarse otros 15 procedimientos equivalentes de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de fórmula I pueden separarse utilizando HPLC quiral.

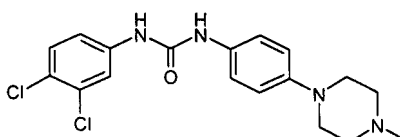
Sales de compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I son básicos y pueden convertirse en una sal de adición de ácido correspondiente. La conversión se lleva a cabo mediante tratamiento 20 con por lo menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 25 cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Típicamente, la base libre se disuelve en un solvente orgánico inerte, tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similar, y el ácido se añade a un solvente similar. La temperatura se mantiene entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede 30 extraerse de la solución con un solvente menor polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondientes mediante tratamiento con por lo menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada, tal como hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amonio y similares.

Ejemplo 1**(RS)-1-(4-Butil-2-metil-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea; hidrocloreto**

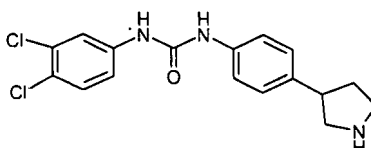
El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 6, utilizando isocianato de 4-butil-2-metil-fenil (CAS nº 306935-81-9) en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanco. MS (ISP): 352,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 2**1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-urea**

10

A una suspensión bajo agitación de 4-(4-metil-piperazín-1-il)-fenilamina (195 mg, CAS nº 16153-81-4) en DMF (5 ml) se añadió isocianato de 3,4-diclorofenilo (191 mg, CAS nº 102-36-3) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), después de lo cual se formó un precipitado. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío, proporcionando 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-urea (317 mg, 82%) en forma de un sólido blanquecino. MS (ISP): 381,1 ($[^{37}\text{Cl}]M-H^+$), 379,2 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]M-H^+$), 377,0 ($[^{35}\text{Cl}]M-H^+$).

20

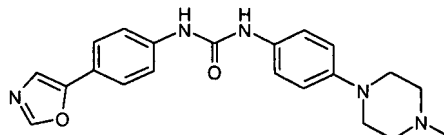
Ejemplo 3**Hidrocloreto de (RS)-1-(3,4-dicloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 6, utilizando isocianato de 3,4-dicloro-fenilo (CAS nº 102-36-3) en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanco. MS (ISP): 352,1 ($[^{37}\text{Cl}]M-H^+$), 350,2 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]M-H^+$), 348,0 ($[^{35}\text{Cl}]M-H^+$).

25

Ejemplo 4

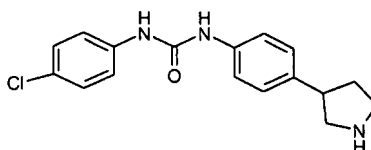
1-[4-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-3-(4-oxazol-5-il-fenil)-urea



A una suspensión bajo agitación de 1-(4-isocianatofenil)-4-metilpiperazina (75 mg, CAS n° 879896-39-6) en DMF (2 ml) se añadió 4-(1,3-oxazol-5-il)anilina (55 mg, CAS n° 1008-95-3) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml), después de lo cual se formó un precipitado. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó al vacío, proporcionando 1-[4-(4-metil-piperazín-1-il)-fenil]-3-(4-oxazol-5-il-fenil)-urea (41 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. MS (ISP): 376,1 ([M-H]⁺).

Ejemplo 5

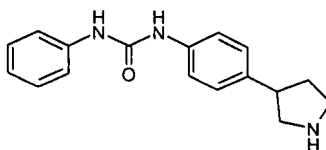
Hidrocloreuro de (RS)-1-(4-cloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando isocianato de 4-cloro-fenilo (CAS n° 104-12-1) en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanco. MS (ISP): 318,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 316,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 6

Hidrocloreuro de (RS)-1-fenil-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea



a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico

A una suspensión bajo agitación de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo (70 mg, CAS n° 908334-28-1) en diclorometano (2,5 ml) se añadió isocianato de fenilo (0,03 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añadió la mezcla al vacío y el residuo se purificó mediante

cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico (102 mg, cuant.) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ISP): 404,3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 399,2 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 382,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 326,3 ($[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

5

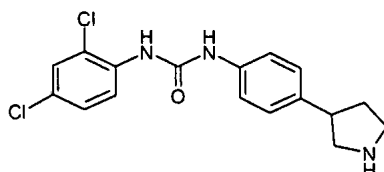
b) Hidrocloruro de (RS)-1-fenil-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(3-fenil-ureido)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico (92 mg) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,60 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con éter dietílico (5 ml). Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron al vacío a 60°C, proporcionando hidrocloruro de (RS)-1-fenil-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea (52 mg, 68%) en forma de un sólido cristalino blanco. MS (ISP): 282,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 7

Hidrocloruro de (RS)-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

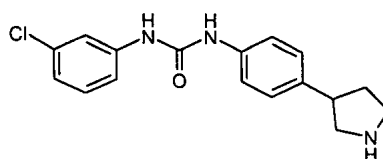


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando isocianato de 2,4-dicloro-fenilo (CAS nº 2612-57-9) en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanco. MS (ISP): 354,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 352,1 ($[\{^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 350,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

20

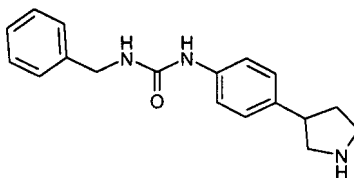
Ejemplo 8

Hidrocloruro de (RS)-1-(3-cloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

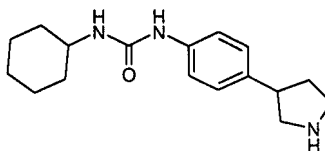


25

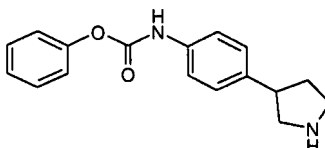
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando isocianato de 3-cloro-fenilo (CAS nº 2909-38-8) en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanco. MS (ISP): 318,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 316,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 9**Hidrocloreto de (RS)-1-bencil-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando isocianato de bencilo en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 296,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 10**Hidrocloreto de (RS)-1-ciclohexil-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando isocianato de ciclohexilo en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 288,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 11**15 Hidrocloreto de fenil-éster de ácido (RS)-3-(4-fenoxicarbonilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico****a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-fenoxicarbonilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico**

A una suspensión bajo agitación de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo (80 mg, CAS nº 908334-28-1) en THF (2 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (0,05 ml) y cloroformato de fenilo (0,04 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-fenoxicarbonilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (102 mg, 87%) en forma de un sólido

blanco. MS (ISP): 405,3 ($[M+Na]^+$), 400,1 ($[M+NH_4]^+$), 327,2 ($[M+H-C_4H_8]^+$).

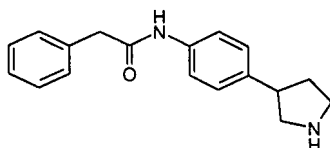
b) Hidrocloruro de fenil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-fenoxycarbonilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (98 mg) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,64 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con éter dietílico (5 ml). Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron al vacío a 60°C, proporcionando

10 hidrocloruro de fenil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico (52 mg, 68%) en forma de un sólido cristalino blanco. MS (ISP): 283,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 12

Hidrocloruro de (RS)-2-fenil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida



15

a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-fenilacetilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico.

A una suspensión bajo agitación de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo (80 mg, CAS n° 908334-28-1) en THF (2 ml) se añadieron secuencialmente

20 trietilamina (0,05 ml) y cloruro de fenilacetilo (0,04 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-fenilacetilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (95 mg, 82%) en forma de un sólido blanco. MS (ISP):

25 403,2 ($[M+Na]^+$), 398,2 ($[M+NH_4]^+$), 325,3 ($[M+H-C_4H_8]^+$).

b) Hidrocloruro de (RS)-2-fenil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida.

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-fenilacetilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (91 mg) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución

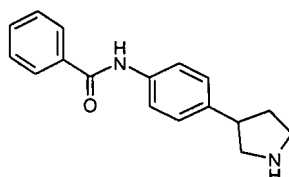
30 de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,60 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con éter

dietílico (5 ml). Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico, y se secaron al vacío a 60°C, proporcionando hidrocloreto de (RS)-2-fenil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida (63 mg, 83%) en forma de un sólido cristalino blanquecino. MS (ISP): 281.2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 13

Hidrocloreto de (RS)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida

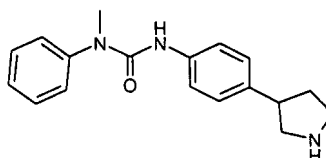


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 12, utilizando cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de fenilacetilo. Sólido blanco. MS (ISP): 267,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 14

(RS)-1-Metil-1-fenil-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

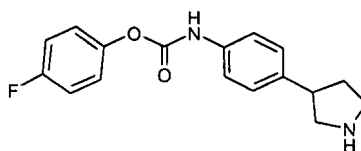


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, utilizando cloruro de N-metil-N-fenilcarbamoilo en lugar de cloroformato de fenilo. Aceite incoloro. MS (ISP): 296,3 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 15

Hidrocloreto de 4-fluoro-fenil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

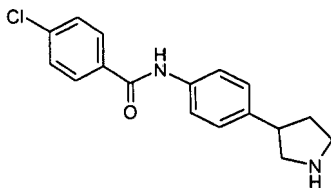


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, utilizando cloroformato de 4-fluoro-fenil cloroformato en lugar de cloroformato de fenilo. Sólido blanco. MS (ISP): 301,1 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 16

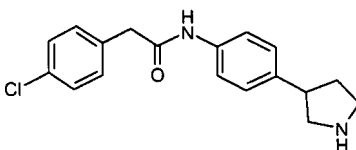
Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida



- 5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 12, utilizando cloruro de 4-cloro-benzoilo en lugar de cloruro de fenilacetilo. Sólido blanco. MS (ISP): 303,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 301,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 17

Hidrocloruro de (RS)-2-(4-cloro-fenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida



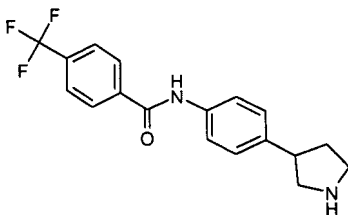
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 12, utilizando cloruro de 4-cloro-fenilacetilo en lugar de cloruro de fenilacetilo. Sólido blanco. MS (ISP): 317,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 315,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 18

Hidrocloruro de (RS)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-4-trifluorometil-benzamide

15

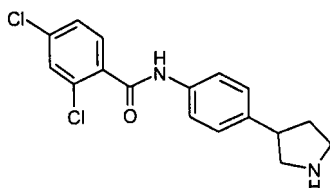


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 12, utilizando cloruro de 4-trifluorometil-benzoilo en lugar de cloruro de fenilacetilo. Sólido blanco. MS (ISP): 335,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 19

Hidrocloruro de (RS)-2,4-dicloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida

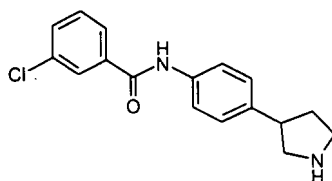


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 12, utilizando cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo en lugar de cloruro de fenilacetilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 339,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 337,1 ($[[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 335,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 20

Hidrocloruro de (RS)-3-cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida

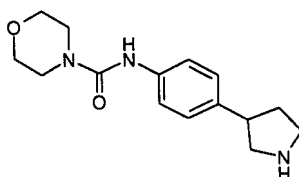


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 12, utilizando cloruro de 3-cloro-benzoilo en lugar de cloruro de fenilacetilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 303,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 301,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 21

Hidrocloruro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-morfolin-4-carboxílico

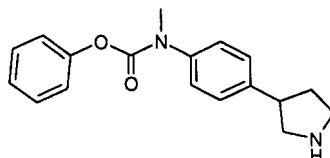


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, utilizando cloruro de 4-morfolincarbonilo en lugar de cloroformato de fenilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 276,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 22

Fenil-éster de ácido (RS)-metil-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



20

a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-etoxycarbonilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico.

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11(a) utilizando cloroformato de etilo en lugar de cloroformato de fenilo. Sólido blanco. MS (ISP): 357,2 ([M+Na]⁺), 352,2 ([M+NH₄]⁺), 279,2 ([M+H-C₄H₈]⁺).

b) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-metilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-etoxycarbonilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (690 mg) en THF (9 ml) se añadió gota a gota una solución de Red-Al (1,77 ml, solución 3,5 M en tolueno) y la mezcla seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y a 50°C durante 15 minutos. Seguidamente, la mezcla se enfrió a 0°C y se refrescó mediante la adición gota a gota de solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con solución hipersalina saturada. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-metilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (580 mg, cuant.) en forma de un aceite incoloro. MS (ISP): 299.4 ([M+Na]⁺), 221.3 ([M+H-C₄H₈]⁺).

c) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(metil-fenoxycarbonil-amino)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico

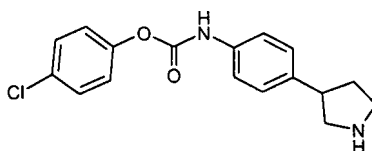
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11(a), utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-metilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo. Aceite incoloro. MS (ISP): 419,3 ([M+Na]⁺), 414,3 ([M+NH₄]⁺), 341,2 ([M+H-C₄H₈]⁺).

d) Fenil-éster de ácido (RS)-metil-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11(b), utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(metil-fenoxycarbonil-amino)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-fenoxycarbonilamino-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico. Aceite incoloro. MS (ISP): 297,3 ([M+NH₄]⁺).

Ejemplo 23

Hidrocloreuro de 4-cloro-fenil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

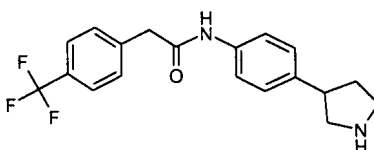


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, utilizando cloroformato de 4-cloro-fenilo en lugar de cloroformato de fenilo. Sólido blanco. MS (ISP): 319,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 24

(RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida

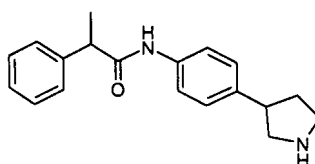


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 12, utilizando cloruro de 4-trifluorometil-fenilacetilo en lugar de cloruro de fenilacetilo. Aceite incoloro. MS (ISP):

10 349,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 25

(RS)-2-Fenil-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida

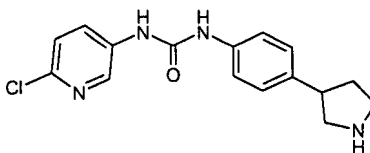


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 12, utilizando cloruro de 2-

15 fenil-propionilo en lugar de cloruro de fenilacetilo. Aceite incoloro. MS (ISP): 295,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

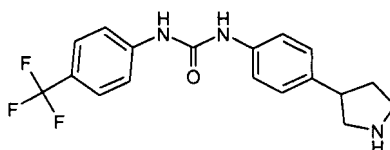
Ejemplo 26

Hidrocloreuro de (RS)-1-(6-cloro-piridín-3-il)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

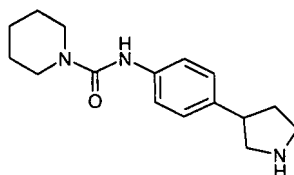


20

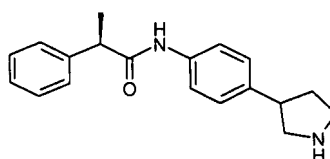
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando 2-cloro-5-isocianatopiridina (CAS nº 125117-96-6) en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 319,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 27**Hidrocloruro de (RS)-1-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando isocianato de 4-trifluorometil-fenilo en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 250,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 28**(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-piperidín-1-carboxílico**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 11, utilizando cloruro de 1-piperidincarbonilo en lugar de cloroformato de fenilo. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 274,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 29**(R)-2-Fenil-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida****a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-((R)-2-fenil-propionilamino)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico**

- 20 A una suspensión bajo agitación de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo (70 mg, CAS nº 908334-28-1) en THF (2 ml) se añadieron secuencialmente N-metilmorfolina (0,12 ml), TBTU (171 mg) y ácido (R)-2-fenilpropiónico (60 mg) y la mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂; gradiente:
- 25 heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-((R)-2-fenil-propionilamino)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico (107 mg, cuant.) en forma de un aceite

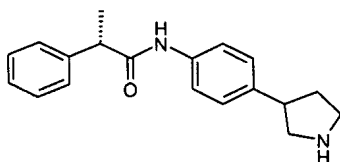
incoloro. MS (ISP): 417,3 ($[M+Na]^+$), 412,3 ($[M+NH_4]^+$), 395,2 ($[M+H]^+$), 339,2 ($[M+H-C_4H_8]^+$).

b) (R)-2-Fenil-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida

- 5 A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-((R)-2-fenil-propionilamino)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico (100 mg) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,95 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y
- 10 se basificó mediante la adición de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico. La mezcla se diluyó con acetato de etilo/THF (1:1) y seguidamente se separaron las fases. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando (R)-2-fenil-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida (63 mg, 83%) en
- 15 forma de un sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 295,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 30

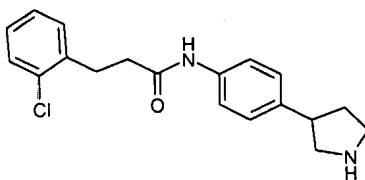
(S)-2-Fenil-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida



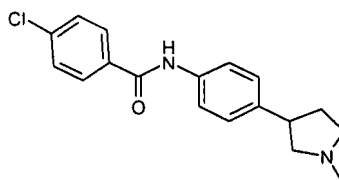
- 20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido (S)-2-fenilpropiónico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 295,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 31

(RS)-3-(2-Cloro-fenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida

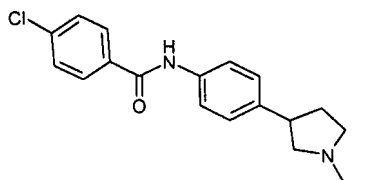


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 3-(2-cloro-fenil)propiónico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 331,1 ($[^{37}Cl]M+H]^+$), 329,1 ($[^{35}Cl]M+H]^+$).

Ejemplo 32**(RS)-4-Cloro-N-[4-(1-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida**

A una suspensión bajo agitación de hidrocloreto de (RS)-4-cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida (100 mg, Ejemplo 16) en metanol (5 ml) se añadieron secuencialmente acetato sódico (24 mg), formaldehído (0,11 ml, solución acuosa al 37%), cloruro de zinc (162 mg) y cianoborohidruro sódico (65 mg) y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se basificó mediante la adición gota a gota de solución acuosa al 25% de amonio. Seguidamente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/acetato de etilo/metanol), proporcionando (RS)-4-cloro-N-[4-(1-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida (80 mg, 86%) en forma de un sólido blanco. MS (ISP): 317.2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 315.2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

15

Ejemplo 33**(RS)-4-Cloro-N-[4-(1-etil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida**

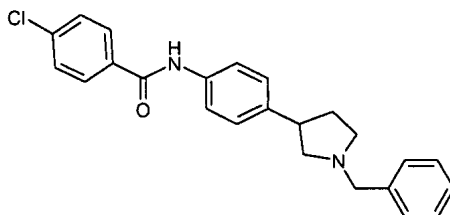
A una suspensión bajo agitación de hidrocloreto de (RS)-4-cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida (100 mg, Ejemplo 16) en 1,2-dicloroetano (6 ml) se añadieron secuencialmente acetato sódico (24 mg), acetaldehído (0,08 ml), ácido acético (0,02 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (189 mg) y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se basificó mediante la adición gota a gota de solución acuosa al 25% de amonio. Seguidamente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/acetato de etilo/metanol), proporcionando (RS)-4-cloro-N-[4-(1-etil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida (86 mg, 88%)

25

en forma de un sólido blanquecino. MS (ISP): 331,3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 329,3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 34

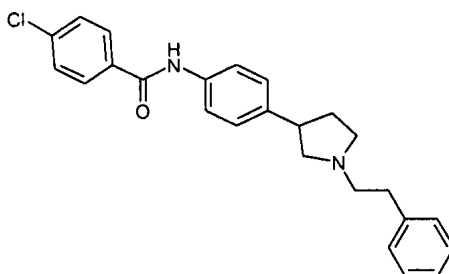
(RS)-N-[4-(1-Bencil-pirrolidín-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 33, utilizando benzaldehído en lugar de acetaldehído. Sólido blanco. MS (ISP): 393,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 391,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 35

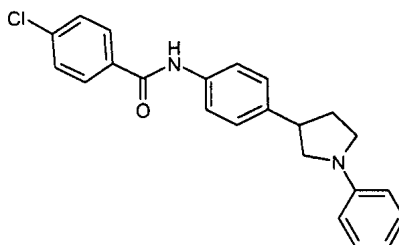
(RS)-N-[4-(1-Bencil-pirrolidín-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 33, utilizando fenilacetaldehído en lugar de acetaldehído. Aceite incoloro. MS (ISP): 407,4 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 405,4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 36

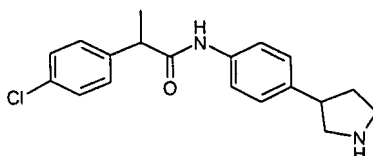
(RS)-4-Cloro-N-[4-(1-fenil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida



A una solución bajo agitación de hidrocloreto de (RS)-4-cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida (200 mg, Ejemplo 16) en DMSO (3 ml) se añadieron secuencialmente yodobenceno (242 mg), óxido férrico (19 mg), L-prolina (27 mg) y terc-butóxido sódico (171 mg) y la mezcla se calentó a 135°C durante la noche. A continuación, la mezcla se
5 enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó secuencialmente con agua y con solución hipersalina saturada y después se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando (RS)-4-cloro-N-[4-(1-fenil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida (28 mg, 13%)
10 en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ISP): 407,4 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 405,4 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 37

(RS)-2-(4-Cloro-fenil)-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida

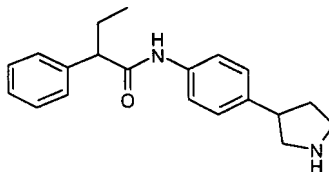


15

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-cloro-alfa-metilfenilacético en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Aceite amarillo. MS (ISP): 331,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 329,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 38

(RS)-2-Fenil-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-butiramida



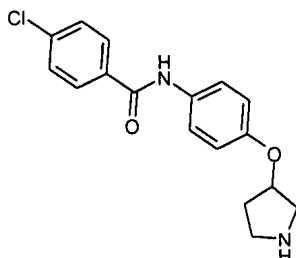
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido (RS)-2-fenilbutírico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Aceite amarillo. MS (ISP): 309,2 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 39

Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida



a) 4-Cloro-N-(4-yodo-fenil)-benzamida

- 5 A una suspensión bajo agitación de 4-yodoanilina (1,50 g) en THF (20 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (1,90 ml) y cloruro de 4-clorobenzoilo (0,88 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico, solución hipersalina saturada, solución acuosa 0,5 N de
- 10 ácido hidrocórico y finalmente con solución hipersalina saturada. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando 4-cloro-N-(4-yodo-fenil)-benzamida (2,55 g, cuant.) en forma de un sólido marrón pálido. MS (EI): 359 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}^+$), 357 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}^+$), 141 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}-\text{IC}_6\text{H}_4\text{NH}]^+$), 139 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}-\text{IC}_6\text{H}_4\text{NH}]^+$).

15 b) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenoxi]-pirrolidín-1-carboxílico

- Una suspensión bajo agitación de 4-cloro-N-(4-yodo-fenil)-benzamida (500 mg), 1-BOC-3-hidroxipirrolidina (2,10 g, CAS n° 103057-44-9), yoduro de cobre (I) (27 mg), 1-10-fenantrolina (50 mg) y carbonato de cesio (0,91 g) se calentó a 130°C durante la
- 20 noche. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó secuencialmente con agua y con solución hipersalina saturada. A continuación, se separaron las fases y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenoxi]-pirrolidín-1-carboxílico (47 mg,
- 25 8%) en forma de un sólido marrón pálido. MS (ISP): 436,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 434,4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 363,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 361,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

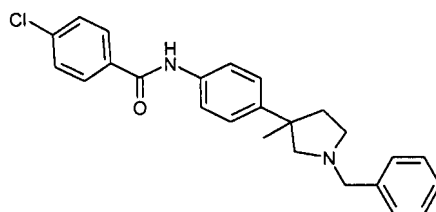
c) Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenoxi]-pirrolidín-1-carboxílico (45 mg) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,40 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con éter dietílico (5 ml). Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico, y se secaron al vacío a 60°C, proporcionando hidrocloreto de (RS)-4-cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida (31 mg, 81%) en forma de un sólido cristalino marrón pálido. MS (ISP): 319,1 ($[(^{37}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[(^{35}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 40

(RS)-N-[4-(1-Bencil-3-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida



15 a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-[4-(1-bencil-2,5-dioxo-pirrolidín-3-il)-fenil]-carbámico

Una solución bajo agitación de pinacol-éster de ácido 4-(BOC-amino)bencenoborónico (4,40 g, CAS nº 330793-01-6), N-bencilmaleimida (2,84 g, CAS nº 1631-26-1), hidróxido potásico en polvo (0,77 g) y $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (0,27 g) en dioxano (48 ml) y agua (8 ml) en un tubo sellado se calentó a 90°C durante 5 minutos bajo irradiación de microondas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/ EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-[4-(1-bencil-2,5-dioxo-pirrolidín-3-il)-fenil]-carbámico (3,83 g, 73%) en forma de un sólido blanquecino. MS (ISP): 398,2 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 325,3 ($[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

25

b) Terc-butil-éster de ácido (RS)-[4-(1-bencil-3-metil-2,5-dioxo-pirrolidín-3-il)-fenil]-carbámico

A una suspensión bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-[4-(1-bencil-2,5-dioxo-pirrolidín-3-il)-fenil]-carbámico (3,80 g) y carbonato de cesio (9,76 g) en DMF (20 ml) a

30

0°C se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (0,50 ml) en DMF (2 ml) y la mezcla seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua y con solución hipersalina saturada. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-[4-(1-bencil-3-metil-2,5-dioxo-pirrolidín-3-il)-fenil]-carbámico (0,95 g, 24%) en forma de un sólido amarillo. MS (ISP): 412,4 ([M+NH₄]⁺), 339,3 ([M+H-C₄H₈]⁺).

10

c) (RS)-3-(4-Amino-fenil)-1-bencil-3-metil-pirrolidín-2,5-diona

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-[4-(1-bencil-3-metil-2,5-dioxo-pirrolidín-3-il)-fenil]-carbámico (0,94 g) en THF (15 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (8,9 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con acetato de etilo. Seguidamente, la mezcla se basificó mediante la adición de solución acuosa 5 M de hidróxido sódico. A continuación, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina saturada. A continuación, se separaron las fases y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando (RS)-3-(4-amino-fenil)-1-bencil-3-metil-pirrolidín-2,5-diona (0,57 g, 81%) en forma de un sólido amarillo. MS (ISP): 295,3 ([M+H]⁺).

20

d) (RS)-4-(1-Bencil-3-metil-pirrolidín-3-il)-fenilamina

A una solución bajo agitación de (RS)-3-(4-amino-fenil)-1-bencil-3-metil-pirrolidín-2,5-diona (0,56 g) en THF (20 ml) se añadió en partes hidruro de litio-aluminio (0,29 g) y la mezcla seguidamente se agitó a 70°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se refrescó mediante la adición gota a gota de ácido hidroclicórico acuoso 4 M. A continuación, se basificó la mezcla mediante la adición de solución acuosa 5 N de hidróxido sódico y posteriormente se diluyó con acetato de etilo/THF (2:1) y después se lavó con solución hipersalina saturada. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando (RS)-4-(1-bencil-3-metil-pirrolidín-3-il)-fenilamina (424 mg, 84%) en forma de un aceite amarillo. MS (ISP): 267,2 ([M+H]⁺).

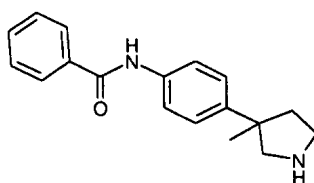
30

e) (RS)-N-[4-(1-Bencil-3-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida

A una suspensión bajo agitación de (RS)-4-(1-bencil-3-metil-pirrolidín-3-il)-fenilamina (420 mg) en THF (5 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (0,55 ml) y cloruro de 4-clorobenzoilo (0,30 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y después se lavó secuencialmente con agua y con solución hipersalina saturada. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/acetato de etilo/metanol), proporcionando (RS)-N-[4-(1-bencil-3-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida (262 mg, 41%) en forma de un sólido blanquecino. MS (ISP): 407,4 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 405,4 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 41

(RS)-N-[4-(3-Metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida



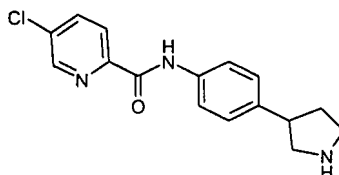
15

A una suspensión bajo agitación de (RS)-N-[4-(1-bencil-3-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida (36 mg) en metanol (2 ml) se añadieron formato amónico (90 mg) y paladio sobre carbono (19 mg, al 10% en peso) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. Se introdujo el residuo en acetato de etilo y la solución resultante se lavó con solución hipersalina saturada. A continuación, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/diclorometano/metanol), proporcionando (RS)-N-[4-(3-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida (12 mg, 48%) en forma de un sólido amarillo. MS (ISP): 281,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 42

30 Hidrocloruro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico

67

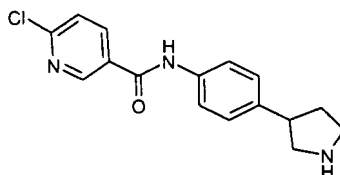


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 5-cloro-2-piridincarboxílico (CAS nº 86873-60-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 304,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 302,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 43

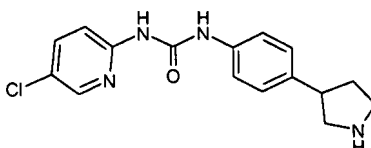
Hidrocloreuro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-6-cloro-piridín-3-carboxílico



- 10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 6-cloronicotínico (CAS nº 5326-23-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 304,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 302,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 44

- 15 **Hidrocloreuro de (RS)-1-(5-cloro-piridín-2-il)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea**

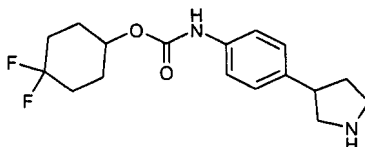


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando 5-cloro-2-isocianatopiridina (CAS nº 95735-68-5) en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 319,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 45

4,4-Difluoro-ciclohexil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-isocianato-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico

A una solución bajo agitación de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo (500 mg, CAS nº 908334-28-1) en diclorometano (8 ml) se añadió secuencialmente trietilamina (0,53 ml) y trifosgeno (209 mg) y la mezcla se calentó a 45°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se resuspendió en éter dietílico (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Los cristales producidos se separaron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando **terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-isocianato-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico** (600 mg, cuant.) en forma de un aceite amarillo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

b) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(4,4-difluoro-ciclohexiloxicarbonilamino)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico

A una suspensión bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-isocianato-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (110 mg) en THF (1 ml) se añadió secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml) y 4,4-difluorociclohexanol (68 mg, CAS nº 22419-35-8) y la mezcla se calentó a 110°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(4,4-difluoro-ciclohexiloxicarbonilamino)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico (20 mg, 12%) en forma de un sólido blanquecino. MS (ISP): 447,4 ([M+Na]⁺), 442,4 ([M+NH₄]⁺), 369,2 ([M+H-C₄H₈]⁺).

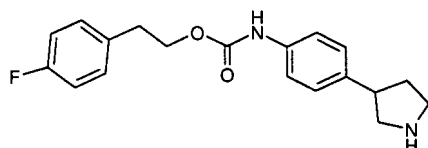
c) 4,4-Difluoro-ciclohexil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-(4,4-difluoro-ciclohexiloxicarbonilamino)-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico (20 mg) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,18 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se basificó mediante la adición de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico. La mezcla se diluyó con acetato de etilo/THF (1:1) y seguidamente se separaron las fases. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Isolute® Flash-NH₂, de Separtis; gradiente: heptano/diclorometano/metanol), proporcionando 4,4-difluoro-

ciclohexil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico (10 mg, 65%) en forma de un sólido amarillo amorfo. MS (ISP): 325,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 46

5 2-(4-Fluoro-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

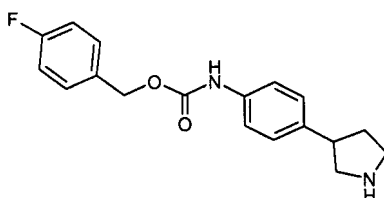


El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 45, utilizando alcohol 4-fluoro-feniletílico en lugar de 4,4-difluorociclohexanol. Sólido amorfo amarillo. MS (ISP): 329,3 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 47

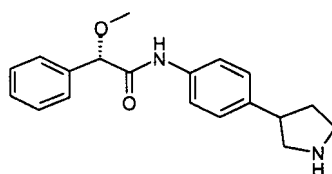
Hidrocloruro de 4-fluoro-bencil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 45, utilizando alcohol 4-fluoro-bencilico en lugar de 4,4-difluorociclohexanol. Sólido blanco. MS (ISP): 351,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 48

20 (S)-2-Metoxi-2-fenil-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida

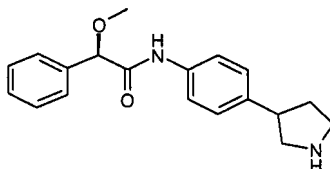


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido (S)-alfa-metoxifenilacético (CAS n° 26164-26-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Aceite amarillo. MS (ISP): 311,3 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 49

(R)-2-Metoxi-2-fenil-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida

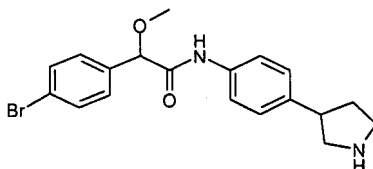


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido (R)-alfa-metoxifenilacético (CAS nº 3966-32-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico.

5 Aceite incoloro. MS (ISP): 311,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 50

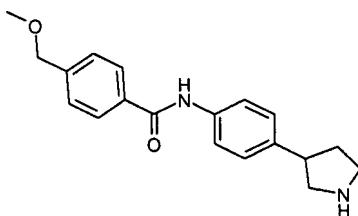
(RS)-2-(4-Bromo-fenil)-2-metoxi-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido (RS)-(4-bromo-fenil)-metoxi-acético (CAS nº 16053-90-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 391,1 ([⁸¹Br]M+H)⁺, 389,0 ([⁷⁹Br]M+H)⁺.

Ejemplo 51

15 Hidrocloruro de (RS)-4-metoximetil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida



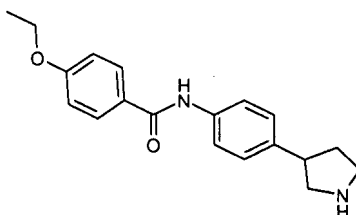
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-metoximetil-benzoico (CAS nº 67003-50-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico.

Sólido blanquecino. MS (ISP): 311,3 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 52

Hidrocloruro de (RS)-4-etoxi-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida

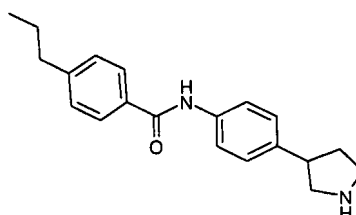


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-etoxibenzoico (CAS nº 619-86-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 311,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 53

Hidrocloruro de (RS)-4-propil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida

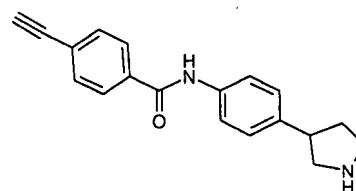


El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-propilbenzoico (CAS nº 2438-05-3) en lugar del ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 309,2 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 54

Hidrocloruro de (RS)-4-etinil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida



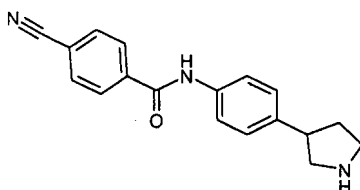
15

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-etinilbenzoico (CAS nº 10602-00-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 291,2 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 55

Hidrocloruro de (RS)-4-ciano-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida

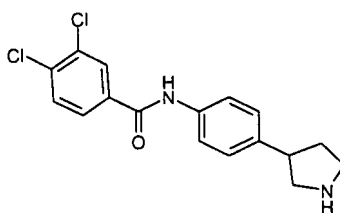


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-ciano-benzoico (CAS nº 619-65-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 292,1 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 56

Hidrocloruro de (RS)-3,4-dicloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida

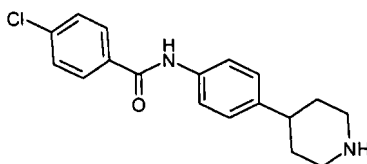


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 3,4-dicloro-benzoico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 339,2 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 337,2 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]M+H^+$), 335,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

10

Ejemplo 57

Hidrocloruro de 4-cloro-N-(4-piperidín-4-il-fenil)-benzamida



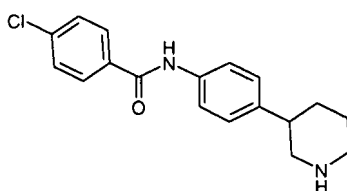
15

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 4-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (CAS nº 170011-57-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)-pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-cloro-benzoico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 317,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 315,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

20

Ejemplo 58

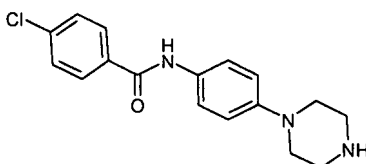
Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-cloro-benzoico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 317,1 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 315,1 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 59

Hidrocloruro de 4-cloro-N-(4-piperazín-1-il-fenil)-benzamida



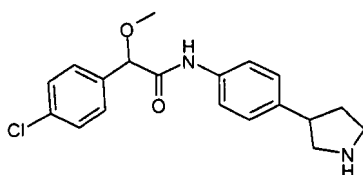
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 4-(4-aminofenil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo (CAS nº 170911-92-9) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-cloro-benzoico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 318,1 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 316,1 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

15

Ejemplo 60

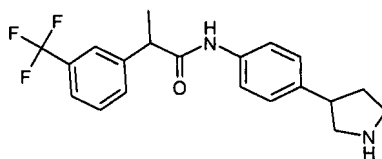
(RS)-2-(4-Cloro-fenil)-2-metoxi-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida



20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido (4-cloro-fenil)-metoxi-acético (CAS nº 4674-24-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo. MS (ISP): 347,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 345,1 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 61

25 (RS)-N-((RS)-4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida

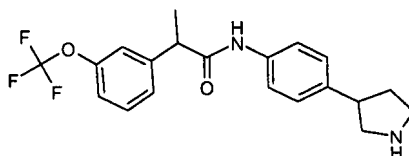


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido (RS)-2-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico (CAS nº 68718-08-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 363,3 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 62

(RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-propionamida

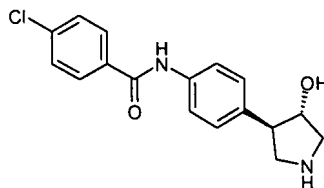


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido (RS)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-propiónico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo amorfo. MS (ISP): 379,3 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 63

Hidrocloreuro de 4-cloro-N-[4-((3RS,4SR)-4-hidroxi-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida



15 a) Terc-butil-éster de ácido (3RS,4SR)-3-(4-bromo-fenil)-4-hidroxi-pirrolidín-1-carboxílico

A una suspensión bajo agitación de 1,4-dibromobenceno (3,49 g) en THF seco (30 ml) bajo una atmósfera de argón a -78°C se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio (9,25 mg, solución 1,6 M en hexano) y se continuó la agitación durante 30 minutos. A continuación, se añadió éterato de trifluoruro de boro (1,86 ml) gota a gota y se continuó la agitación durante 10 minutos adicionales. A continuación, se añadió una solución de terc-butil-éster de ácido (1R,5S)-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexán-3-carboxílico (1,37 g, CAS nº 114214-49-2) en THF (4 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas adicionales antes de refrescar mediante la adición gota a gota de solución acuosa de bicarbonato sódico (20 ml). Se dejó que la mezcla se

20

25

calentase hasta la temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo/THF (1:1). La mezcla se lavó con solución hipersalina saturada y después se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (3RS,4SR)-3-(4-bromo-fenil)-4-hidroxi-pirrolidín-1-carboxílico en forma de un sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 344,0 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 342,0 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 288,0 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 286,0 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

10 **b) Terc-butil-éster de ácido (3RS,4SR)-3-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-4-hidroxi-pirrolidín-1-carboxílico**

Una suspensión bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (3RS,4SR)-3-(4-bromo-fenil)-4-hidroxi-pirrolidín-1-carboxílico (810 mg), 4-clorobenzamida (552 mg), carbonato de cesio (1,54 g), N,N'-dimetilendiamina (0,06 ml) y yoduro de cobre (I) (45 mg) en dioxano (8 ml) bajo una atmósfera de argón en un tubo sellado se calentó a 120°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se introdujo en acetato de etilo y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y con solución hipersalina saturada. A continuación, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (3RS,4SR)-3-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-4-hidroxi-pirrolidín-1-carboxílico (800 mg, 81%) en forma de un sólido blanco. MS (ISP): 441,3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{Na}]^+$), 439,3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{Na}]^+$), 363,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 361,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

c) Hidrocloruro de 4-cloro-N-[4-((3RS,4SR)-4-hidroxi-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida

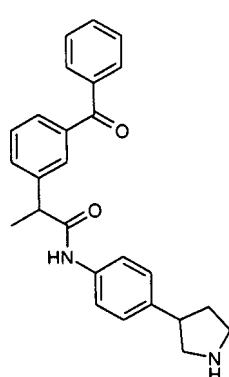
A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (3RS,4SR)-3-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-4-hidroxi-pirrolidín-1-carboxílico (47 mg) en THF (1,5 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,42 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron una vez con THF

y una vez con éter dietílico, y se secaron al vacío a 60°C, proporcionando hidrocloreto de 4-cloro-N-[4-((3RS,4SR)-4-hidroxi-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida (31 mg, 81%) en forma de un sólido cristalino blanco. MS (ISP): 319,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 317,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 64

(RS)-2-(3-Benzoil-fenil)-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida

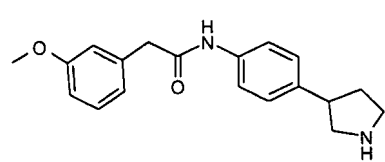


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando (RS)-quetoprofeno (CAS nº 22071-15-4) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 399,2 ($\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 65

Hidrocloreto de (RS)-2-(3-metoxi-fenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida



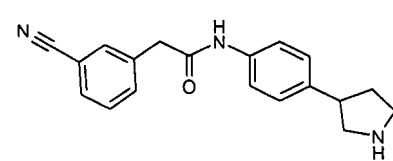
15

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 3-metoxi-fenilacético en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 311,2 ($\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 66

(RS)-2-(3-Ciano-fenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida

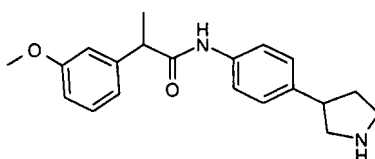


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 3-ciano-fenilacético en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Aceite incoloro. MS (ISP): 306,2 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 67

(RS)-2-(3-Metoxi-fenil)-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida

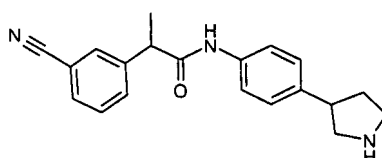


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 2-(3-metoxi-fenil)-propiónico (CAS nº 3146-60-9) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico.

10 Aceite amarillo. MS (ISP): 325,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

(RS)-2-(3-Ciano-fenil)-N-((RS)-4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida

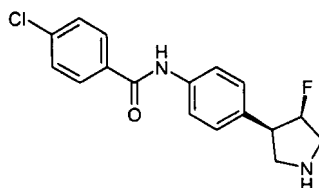


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 2-(3-ciano-fenil)-propiónico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Aceite amarillo. MS (ISP): 320,2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 69

Hidrocloreuro de 4-cloro-N-[4-((3RS,4RS)-4-fluoro-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida



20

a) Terc-butil-éster de ácido (3RS,4RS)-3-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-4-fluoro-pirrolidín-1-carboxílico

A una suspensión bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (3RS,4SR)-3-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-4-hidroxi-pirrolidín-1-carboxílico (730 mg, Ejemplo 63(b)) en
25 dicloroetano (15 ml) y acetonitrilo (15 ml) a 0°C se añadió gota a gota trifluoruro de

dietilaminoazufre (0,46 ml) y la mezcla seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (3RS,4RS)-3-[4-(4-cloro-benzilamino)-fenil]-4-fluoro-pirrolidín-1-carboxílico (112 mg, 15%) en forma de un sólido blanco. MS (ISP): 438,4 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 436,3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 365,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 363,0 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

b) Hidrocloruro de 4-cloro-N-[4-((3RS,4RS)-4-fluoro-pirrolidín-3-il)-fenil]-

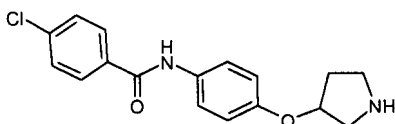
10 benzamida

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (3RS,4RS)-3-[4-(4-cloro-benzilamino)-fenil]-4-fluoro-pirrolidín-1-carboxílico (110 mg) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,98 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con acetato de etilo. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron dos veces con acetato de etilo y dos veces con éter dietílico, y después se secaron al vacío a 60°C, proporcionando hidrocloruro de 4-cloro-N-[4-((3RS,4RS)-4-fluoro-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida (81 mg, 87%) en forma de un sólido cristalino blanco. MS (ISP): 321,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 319,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 70

(RS)-4-Cloro-N-[3-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida

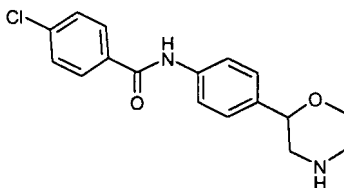


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 39, utilizando 3-yodoanilina en lugar de 4-yodoanilina. Goma de color amarillo pálido. MS (ISP): 319,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 71

Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida

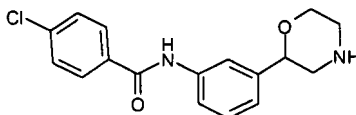


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-cloro-benzoico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 319,0 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 72

Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-(3-morfolín-2-il-fenil)-benzamida

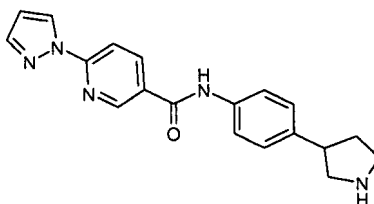


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(3-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-cloro-benzoico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 319,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 73

Hidrocloruro de (RS)-6-pirazol-1-il-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-nicotinamida

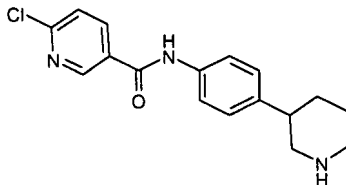


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 6-pirazol-1-ilnicotínico (CAS nº 253315-22-9) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido marrón pálido. MS (ISP): 334,2 ($\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 74

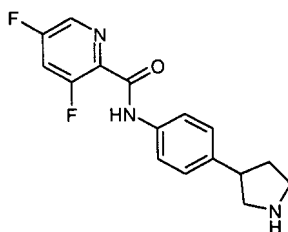
Hidrocloruro de (RS)-6-cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-cloro-nicotínico (CAS nº 5326-23-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 318,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 316,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 75

10 **Hidrocloruro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-3,5-difluoro-piridín-2-carboxílico**

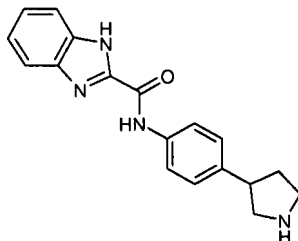


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 3,5-difluoropicolínico (CAS nº 745784-04-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 304,1 ($\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 76

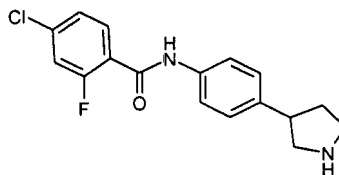
Hidrocloruro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-1H-benzoimidazol-2-carboxílico



20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 1H-benzimidazol-2-carboxílico (CAS nº 2849-93-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 307,2 ($\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 77

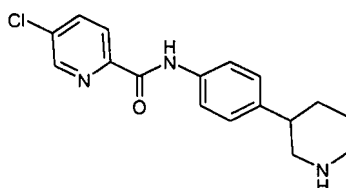
Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-2-fluoro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida



- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-cloro-2-fluoro-benzoico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP):
- 5 321,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 319,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 78

Hidrocloruro de (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico

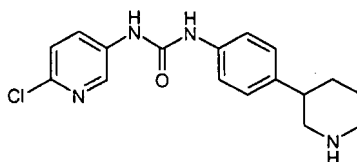


- 10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-cloro-picolínico (CAS nº 86873-60-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo pálido. MS (ISP): 318,3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 316,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 79

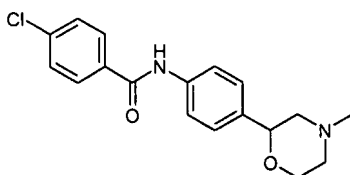
Hidrocloruro de (RS)-1-(6-cloro-piridín-3-il)-3-(4-piperidín-3-il-fenil)-urea



- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de
- 20 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 2-cloro-5-isocianatopiridina (CAS nº 125117-96-6) en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 333,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 331,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 80

(RS)-4-Cloro-N-[4-(4-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida

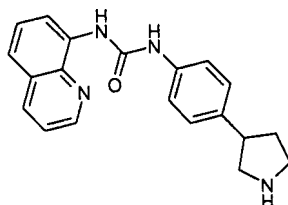


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 32, utilizando hidrocloreto de 4-cloro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida (Ejemplo 71) en lugar de hidrocloreto de (RS)-4-cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida. Sólido blanco. MS (ISP): 333,2

5 ([^{37}Cl]M+H) $^{+}$), 331,1 ([^{35}Cl]M+H) $^{+}$).

Ejemplo 81

(RS)-1-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-3-quinolín-8-il-urea

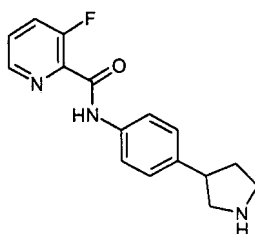


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando 8-aminoquinolina (CAS nº 578-66-5) en lugar de 3-(4-aminoFenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-isocianato-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (Ejemplo 45a) en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 333,2 ([M+H] $^{+}$).

15

Ejemplo 82

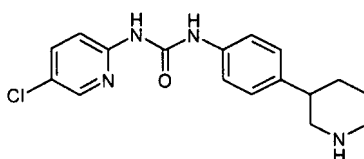
Hidrocloreto de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-3-fluoro-piridín-2-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 3-fluoro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 152126-31-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo pálido. MS (ISP): 286,2 ([M+H] $^{+}$).

Ejemplo 83

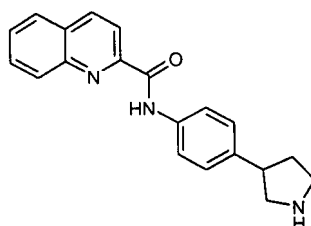
Hidrocloreto de (RS)-1-(5-cloro-piridín-2-il)-3-(4-piperidín-3-il-fenil)-urea



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 6, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidinecarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 5-cloro-2-isocianatopiridina (CAS nº 95735-68-5) en lugar de isocianato de fenilo. Sólido blanquecino. MS (ISP): 333,3 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 331,2 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 84

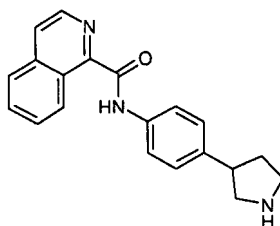
Hidrocloruro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-quinolín-2-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido quináldico (CAS nº 93-10-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo. MS (ISP): 318,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 85

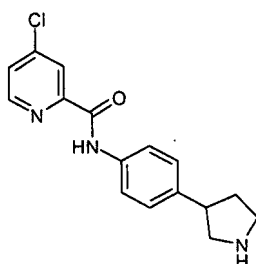
15 Hidrocloruro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-isoquinolín-1-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 1-isoquinolin-carboxílico (CAS nº 486-73-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 318,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 86

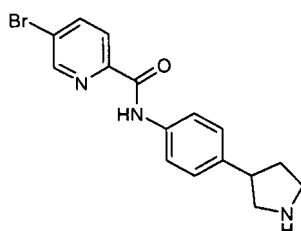
Hidrocloreuro de (4-pirrolidin-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-4-cloro-piridin-2-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-cloropicolínico (CAS nº 5470-22-4) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 304,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 302,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 87

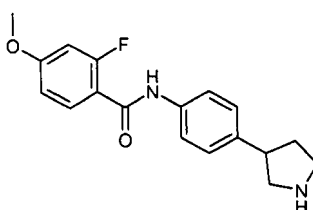
Hidrocloreuro de (4-pirrolidin-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-bromo-piridin-2-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico (CAS nº 30766-11-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo. MS (ISP): 348,2 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 346,0 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 88

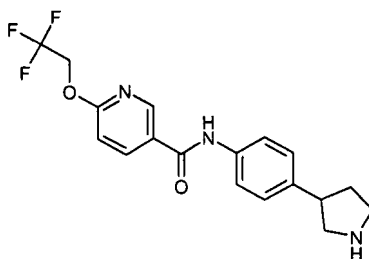
Hidrocloreuro de (RS)-2-fluoro-4-metoxi-N-(4-pirrolidin-3-il-fenil)-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 2-fluoro-4-metoxi-benzoico (CAS nº 394-42-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 315,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 89

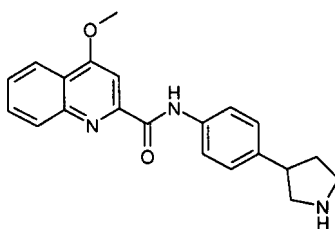
Hidrocloreto de (RS)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotínico (CAS nº 175204-90-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 366,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 90

Hidrocloreto de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-4-metoxi-quinolín-2-carboxílico

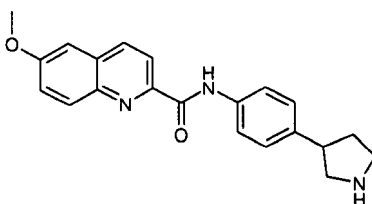


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-metoxi-2-quinolín-carboxílico (CAS nº 15733-83-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo. MS (ISP): 348,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 91

Hidrocloreto de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-6-metoxi-quinolín-2-carboxílico

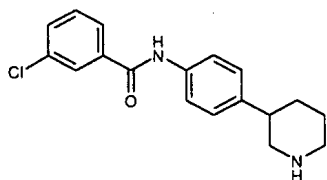


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 6-metoxi-quinolín-2-carboxílico (CAS nº 75433-99-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo. MS (ISP): 348,2 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 92

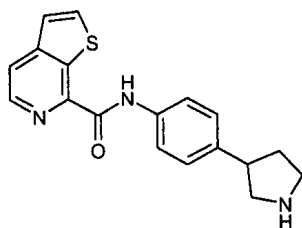
Hidrocloreto de (RS)-3-cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidinecarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-cloro-benzoico (CAS nº 535-80-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 317,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 315,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 93

Hidrocloruro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-tieno[2,3-c]piridín-7-carboxílico



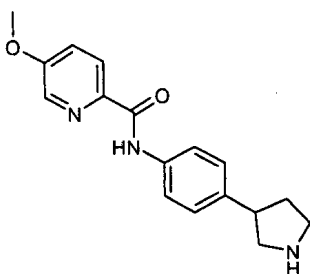
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido tieno[2,3-c]piridín-7-carboxílico (CAS nº 852532-64-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo. MS (ISP): 324,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 94

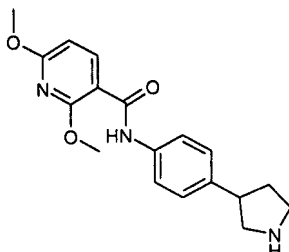
Hidrocloruro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-metoxi-piridín-2-carboxílico



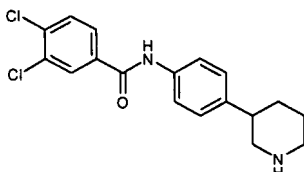
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 5-metoxi-piridín-2-carboxílico (CAS nº 29082-92-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 298,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 95

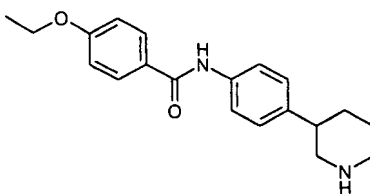
(RS)-2,6-Dimetoxi-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-nicotinamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 2,6-dimetoxi-nicotínico (CAS nº 16727-43-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Aceite
5 amarillo pálido. MS (ISP): 328,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 96**Hidrocloreuro de (RS)-3,4-dicloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de
10 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3,4-dicloro-benzoico (CAS nº 51-44-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 353,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 351,3 ([³⁷Cl³⁵Cl]M+H)⁺, 349,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

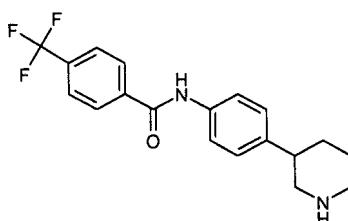
15

Ejemplo 97**Hidrocloreuro de (RS)-4-etoxi-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de
20 3-(4-aminofenil)-pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-etoxi-benzoico (CAS nº 619-86-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 325,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 98

Hidrocloreto de (RS)-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-4-trifluorometil-benzamida

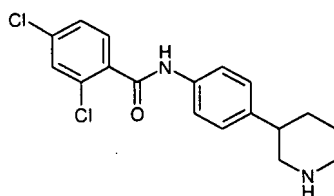


El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)-pirrolidin-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-trifluorometil-benzoico (CAS nº 455-24-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 349,2 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 99

Hidrocloreto de (RS)-2,4-dicloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida

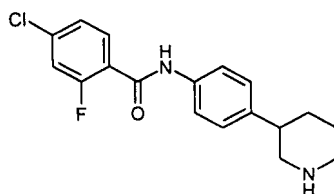


El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 2,4-dicloro-benzoico (CAS nº 50-84-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 353,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 351,3 ([³⁷Cl³⁵Cl]M+H)⁺, 349,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

20

Ejemplo 100

Hidrocloreto de (RS)-4-cloro-2-fluoro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida

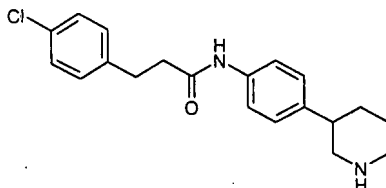


El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de

3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-cloro-2-fluoro-benzoico (CAS nº 446-30-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 335,3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 333,3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 101

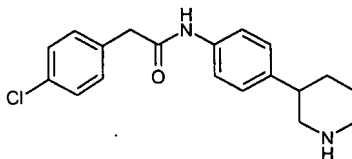
5 Hidrocloruro de (RS)-3-(4-cloro-fenil)-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-propionamida



El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-(4-cloro-fenil)-propiónico (CAS nº 2019-34-3) en lugar del ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 345,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 343,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 102

10 Hidrocloruro de (RS)-2-(4-cloro-fenil)-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-acetamida

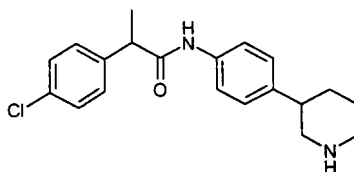


15 El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-(4-cloro-fenil)-acético (CAS nº 1878-66-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 331,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 329,3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 103

(RS)-2-(4-Cloro-fenil)-N-((RS)-4-piperidín-3-il-fenil)-propionamida



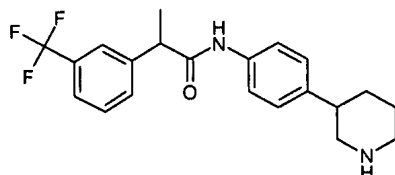
El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 19, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de

25

3-(4-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 2-(4-cloro-fenil)-propiónico (CAS nº 938-95-4) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 345,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 343,3 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 104

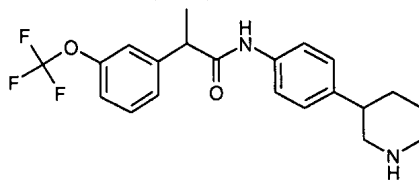
5 (RS)-N-((RS)-4-Piperidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida



El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 2-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico (CAS nº 68718-08-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 377,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 105

(RS)-N-((RS)-4-Piperidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-propionamida



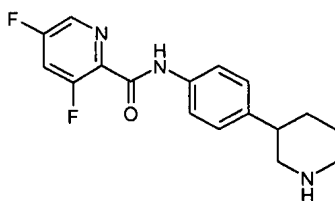
15

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-propiónico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Goma incolora. MS (ISP): 393,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 106

Hidrocloruro de (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-3,5-difluoro-piridín-2-carboxílico

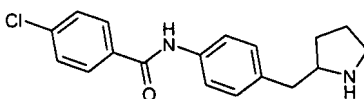


25

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS n° 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3,5-difluoropiridín-2-carboxílico (CAS n° 745784-04-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 318,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 107

Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-(4-pirrolidín-2-ilmetil-fenil)-benzamida



10 **a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-2-(4-bromo-bencil)-pirrolidín-1-carboxílico**

A una solución bajo agitación de (RS)-2-(4-bromo-bencil)-pirrolidina (1,00 g, CAS n° 383127-68-2) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadieron secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (0,79 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,02 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con agua, solución acuosa diluida de ácido hidrocórico, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución hipersalina saturada. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-(4-bromo-bencil)-pirrolidín-1-carboxílico (1,41 g, cuant.) en forma de un aceite viscoso amarillo pálido. MS (ISP): 342,1 ([⁸¹Br]M+H)⁺, 340,2 ([⁷⁹Br]M+H)⁺, 286,1 ([⁸¹Br]M+H-C₄H₈)⁺, 284,2 ([⁷⁹Br]M+H-C₄H₈)⁺.

b) Terc-butil-éster de ácido (RS)-2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-pirrolidín-1-carboxílico

25 Una suspensión bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-2-(4-bromo-bencil)-pirrolidín-1-carboxílico (400 mg), 4-clorobenzamida (280 mg), carbonato de cesio (766 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,04 ml) y yoduro de cobre (I) (23 mg) en dioxano (3 ml) bajo una atmósfera de argón en un tubo sellado se calentó a 120°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se introdujo en acetato de etilo y la solución resultante se lavó secuencialmente con agua y con solución hipersalina saturada. A continuación, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al

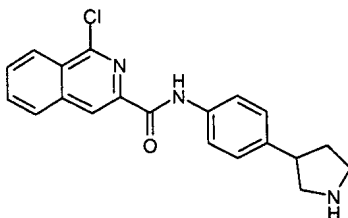
vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-pirrolidín-1-carboxílico (19 mg, 4%) en forma de una goma de color amarillo pálido. MS (ISP): 417,3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 415,3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 361,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 359,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

c) Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-(4-pirrolidín-2-ilmetil-fenil)-benzamida

A una suspensión bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-pirrolidín-1-carboxílico (16 mg) en THF (1,5 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,14 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron una vez con acetato de etilo y una vez con éter dietílico, y se secaron al vacío a 60°C , proporcionando hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-(4-pirrolidín-2-ilmetil-fenil)-benzamida (3 mg, 22%) en forma de un sólido cristalino blanquecino. MS (ISP): 317,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 315,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 108

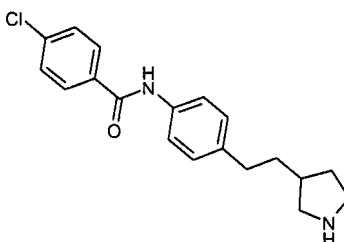
Hidrocloruro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-1-cloro-isoquinolín-3-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 1-cloro-isoquinolín-3-carboxílico (CAS nº 1049606-80-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 354,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 352,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 109

Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida



a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-pirrolidín-1-carboxílico

A una suspensión bajo agitación de N,N-diisopropilamina (3,36 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio (14,9 ml, 1,6 M en hexano) y la mezcla de reacción seguidamente se calentó a 0°C durante 15 minutos. Tras enfriar nuevamente a -78°C, se añadió gota a gota una solución de fosfonato de dietil(4-nitrobencilo) (5,00 g, CAS nº 2609-49-6) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 60 minutos y después se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico (4,01 g, CAS nº 59379-02-1) en tetrahidrofurano (10 ml). A continuación, la mezcla se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se acidificó a pH 6 mediante la adición de ácido hidrocórico acuoso (1 N). La mezcla se lavó secuencialmente con agua y con solución hipersalina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc), rindiendo terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-pirrolidín-1-carboxílico (3,39 g, 58%) en forma de un aceite amarillo.

20

b) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[2-(4-amino-fenil)-etil]-pirrolidín-1-carboxílico

A una solución de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico (3,39 g) en metanol (250 ml) se añadió paladio sobre carbono (10%, 340 mg). La mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. Se separó el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía de columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[2-(4-amino-fenil)-etil]-pirrolidín-1-carboxílico (2,44 g, 79%) en forma de un aceite amarillo. MS (ISP): 291,2 ([M+H]⁺).

25

c) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-{2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-etil}-pirrolidín-1-carboxílico

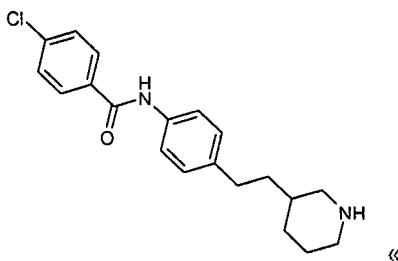
A una suspensión bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[2-(4-amino-fenil)-etil]-pirrolidín-1-carboxílico (100 mg) en THF (5 ml) se añadieron secuencialmente N-metilmorfolina (0,15 ml), TBTU (221 mg) y ácido 4-cloro-benzoico (70 mg) y la mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-{2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-etil}-pirrolidín-1-carboxílico (131 mg, 89%) en forma de un sólido blanco. MS (ISP): 431,3 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 429,3 ([³⁵Cl]M+H)⁺, 375,5 ([³⁷Cl]M+H-C₄H₈)⁺, 373,2 ([³⁵Cl]M+H-C₄H₈)⁺.

d) Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida

A una suspensión bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-{2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-etil}-pirrolidín-1-carboxílico (130 mg) en THF (3 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (1,14 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron al vacío a 60°C, proporcionando hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida (111 mg, cuant.) en forma de un sólido cristalino blanquecino. MS (ISP): 331,3 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 329,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

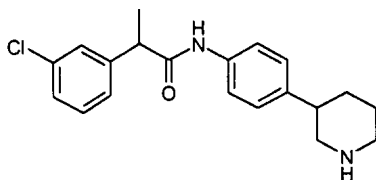
Ejemplo 110

Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-[4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida

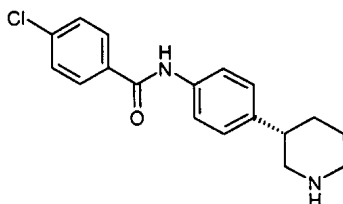


25

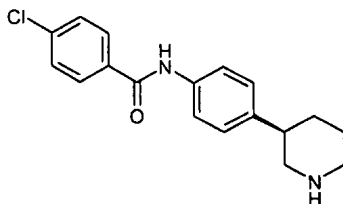
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 118156-93-7) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 345,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 343,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 111**(RS)-2-(3-Cloro-fenil)-N-((RS)-4-piperidín-3-il-fenil)-propionamida**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 2-(3-cloro-fenil)-propiónico (14161-84-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Goma incolora. MS (ISP): 345,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 343,2 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 112**4-Cloro-N-((S)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-clorobenzoico (CAS nº 74-11-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 317,3 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 315,2 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

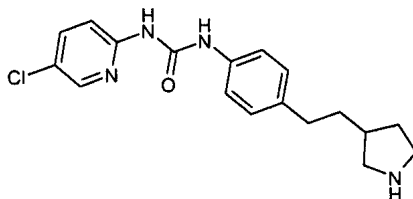
Ejemplo 113**4-Cloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-clorobenzoico (CAS nº

74-11-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 317,3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 315,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 114

5 Hidrocloruro de (RS)-1-(5-cloro-piridín-2-il)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea

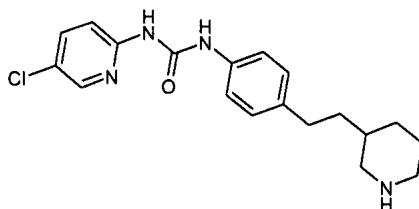


a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(2-{4-[3-(5-cloro-piridín-2-il)-ureido]-fenil}-etil)-pirrolidín-1-carboxílico

- 10 A una suspensión bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[2-(4-amino-fenil)-etil]-pirrolidín-1-carboxílico (100 mg, Ejemplo 109(b)) en dicloroetano (3 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (0,10 ml) y trifosgeno (38 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 30 minutos. A la mezcla resultante se añadió 2-amino-5-cloropiridina (44 mg, CAS nº 1072-98-6) y la mezcla se calentó a 80°C durante 18
- 15 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(2-{4-[3-(5-cloro-piridín-2-il)-ureido]-fenil}-etil)-pirrolidín-1-carboxílico (89 mg, 58%) en forma de un sólido blanco. MS (ISP): 447,4 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 445,4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 391,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 389,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).
- 20

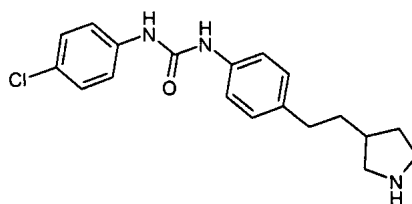
b) Hidrocloruro de (RS)-1-(5-cloro-piridín-2-il)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea

- A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(2-{4-[3-(5-cloro-piridín-2-il)-ureido]-fenil}-etil)-pirrolidín-1-carboxílico (85 mg) en THF (2 ml) se añadió
- 25 gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,72 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron dos veces con acetato de etilo y se secaron al vacío a 60°C, proporcionando hidrocloruro de (RS)-1-(5-cloro-piridín-2-il)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea (74 mg, cuant.) en forma de un
- 30 sólido cristalino blanco. MS (ISP): 347,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 345,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 115**Hidrocloreuro de (RS)-1-(5-cloro-piridín-2-il)-3-[4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-urea**

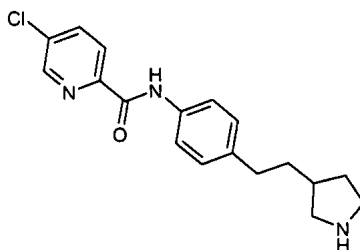
- 5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, etapa (b) y el Ejemplo 114, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 118156-93-7) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 361,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 359,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

10

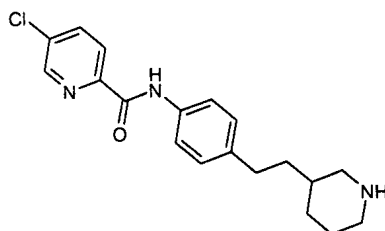
Ejemplo 116**Hidrocloreuro de (RS)-1-(4-cloro-fenil)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea**

- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 114, utilizando 4-cloro-aniline (CAS nº 106-47-8) en lugar de 2-amino-5-cloropiridina. Sólido blanco. MS (ISP): 346,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 344,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

15

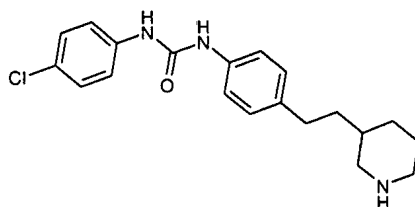
Ejemplo 117**Hidrocloreuro de [4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico**

- 20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando ácido 5-cloro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 86873-60-1) en lugar de ácido 4-cloro-benzoico. Sólido amarillo. MS (ISP): 332,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 330,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 118**Hidrocloreuro de [4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico**

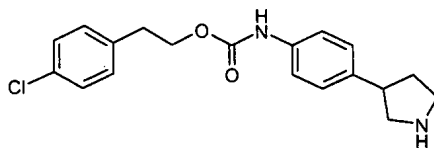
- 5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 118156-93-7) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y 5-cloro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 86873-60-1) en lugar de ácido 4-cloro-benzoico. Sólido amarillo. MS (ISP): 346,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 344,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 119**Hidrocloreuro de (RS)-1-(4-cloro-fenil)-3-[4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-urea**

- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, etapa (b) y el Ejemplo 114, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 118156-93-7) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y 4-cloro-anilina (CAS nº 106-47-8) en lugar de 2-amino-5-cloropiridina. Sólido blanco. MS (ISP): 360,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 358,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 120**2-(4-Cloro-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico****a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-[4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxycarbonilamino]-fenil]-pirrolidín-1-carboxílico**

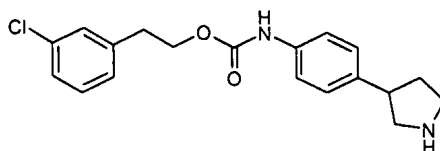
A una solución bajo agitación de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo (100 mg, CAS nº 908334-28-1) en dicloroetano (4 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (0,62 ml) y trifosgeno (44 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. A la mezcla resultante se añadió alcohol 4-clorofenético (0,06 ml, CAS nº 1875-88-3) y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó con agua, después se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-fenil}-pirrolidín-1-carboxílico (104 mg, 63%) en forma de un sólido naranja. MS (ISP): 464,3 ([³⁷Cl]M+NH₄)⁺, 462,3 ([³⁵Cl]M+NH₄)⁺. 391,2 ([³⁷Cl]M+H-C₄H₈)⁺, 389,2 ([³⁵Cl]M+H-C₄H₈)⁺.

15 **b) 2-(4-Cloro-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico**

A una suspensión bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etoxicarbonilamino]-fenil}-pirrolidín-1-carboxílico (100 mg) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,84 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se basificó mediante adición de solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Isolute® Flash-NH₂, de Separtis; gradiente: heptano/acetato de etilo/metanol), proporcionando 2-(4-cloro-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico (38 mg, 49%) en forma de una goma incolora. MS (ISP): 347,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 345,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 121

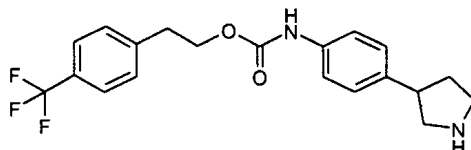
2-(3-Cloro-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando alcohol 3-clorofenetílico en lugar de alcohol 4-clorofenetílico. Goma incolora. MS (ISP): 347,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 345,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 122

5 2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

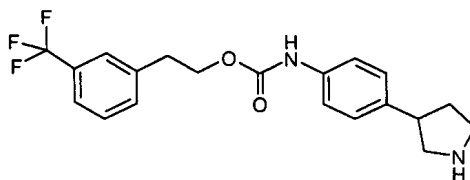


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando alcohol 4-(trifluorometil)fenetílico en lugar de alcohol 4-clorofenetílico. Goma incolora. MS (ISP): 379,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 123

2-(4-Trifluorometil-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(3-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

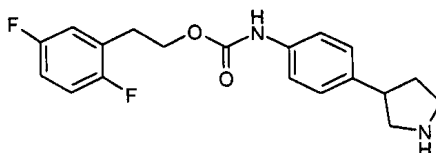


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando alcohol 3-(trifluorometil)fenetílico en lugar de alcohol 4-clorofenetílico. Goma incolora. MS (ISP): 379,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 124

2-(2,5-Difluoro-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



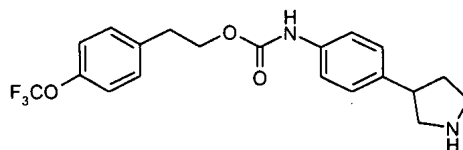
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando alcohol 2,5-difluoro-fenetílico en lugar de alcohol 4-clorofenetílico. Goma incolora. MS (ISP): 347,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 125

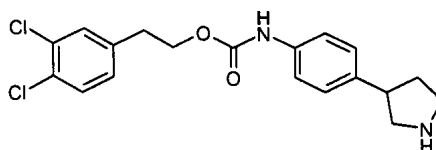
2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando alcohol 4-(trifluorometoxi)fenetílico en lugar de alcohol 4-clorofenetílico. Goma amarillo pálido. MS (ISP): 395,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 126

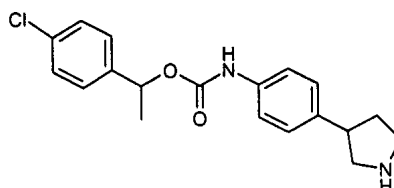
2-(3,4-Dicloro-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando alcohol 3,4-diclorofenetílico en lugar de alcohol 4-Clorofenetílico. Goma naranja. MS (ISP): 383,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 381,2 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]M+H^+$), 379,3 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 127

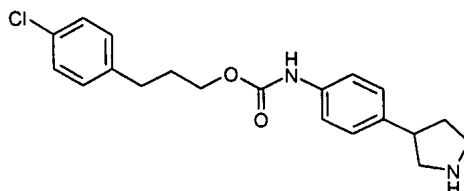
(RS)-1-(4-Cloro-fenil)-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando alcohol 3-clorofenetílico en lugar de alcohol 4-Clorofenetílico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 347,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 345,2 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 128

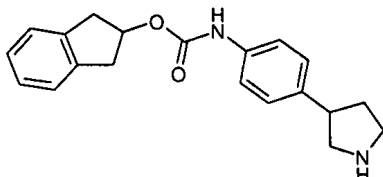
3-(4-Cloro-fenil)-propil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando 3-(4-Clorofenil)propan-1-ol en lugar de alcohol 4-clorofenetílico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 361,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 359,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 129

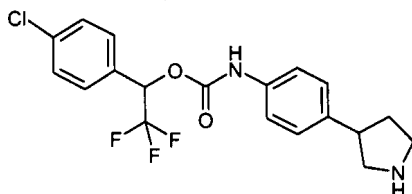
Indán-2-il-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando 2-indanol en lugar de alcohol 4-clorofenetílico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 323,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 130

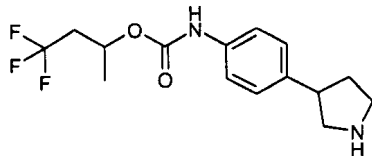
(RS)-1-(4-Cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando 1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol en lugar de alcohol 4-clorofenetílico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 401,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 399,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 131

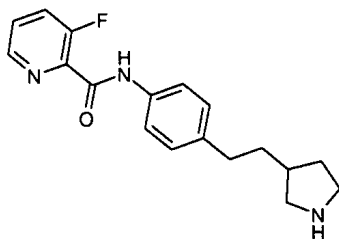
(RS)-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil-éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando 4,4,4-trifluoro-2-butanol en lugar de alcohol 4-clorofenetílico. Sólido amorfo marrón. MS (ISP): 317,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 132

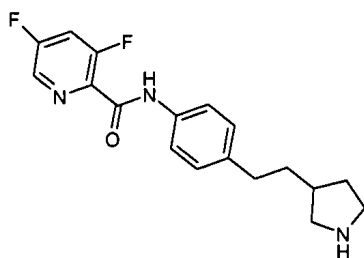
Hidrocloreuro de [4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-amida de ácido (RS)-3-fluoro-piridín-2-carboxílico



- 5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando ácido 3-fluoro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 152126-31-3) en lugar de ácido 4-cloro-benzoico. Sólido amarillo. MS (ISP): 314,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 133

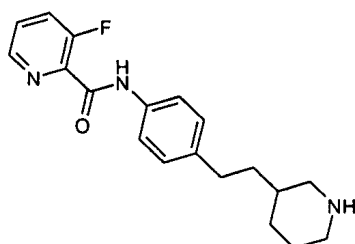
- 10 **Hidrocloreuro de [4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-amida de ácido (RS)-3,5-difluoro-piridín-2-carboxílico**



- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando ácido 3,5-difluoro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 745784-04-7) en lugar de ácido 4-cloro-benzoico.
- 15 Sólido amarillo. MS (ISP): 332,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 134

Hidrocloreuro de [4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-amida de ácido (RS)-3-fluoro-piridín-2-carboxílico

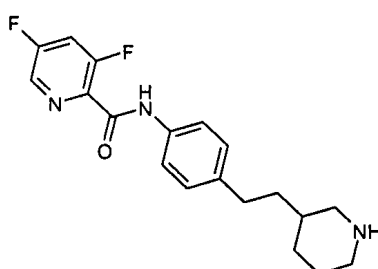


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 118156-93-7) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y 3-fluoro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 152126-31-3) en lugar de ácido 4-cloro-benzoico. Sólido amarillo.

5 MS (ISP): 328,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 135

Hidrocloruro de [4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-amida de ácido (RS)-3,5-difluoro-piridín-2-carboxílico



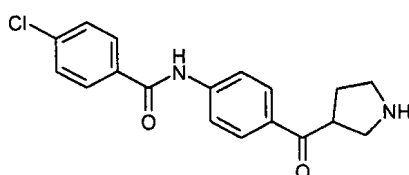
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 118156-93-7) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 3,5-difluoro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 745784-04-7) en lugar de ácido 4-cloro-benzoico. Sólido

15 amarillo. MS (ISP): 346,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 136

Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-[4-(pirrolidín-3-carbonil)-fenil]-benzamida

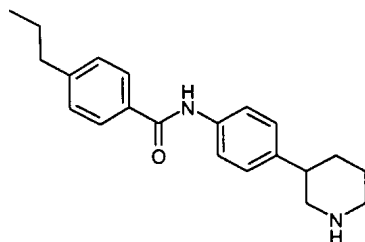


20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-bromo-benzoil)-pirrolidín-1-carboxílico (CAS nº 960402-23-7) en lugar de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 4-cloro-benzamida (CAS nº 619-56-7) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido marrón pálido. MS (ISP): 331,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 329,3 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

25

Ejemplo 137

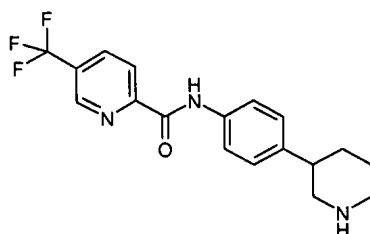
Hidrocloruro de (RS)-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-4-propil-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-n-propil-benzoico (CAS nº 2438-05-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 323,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 138

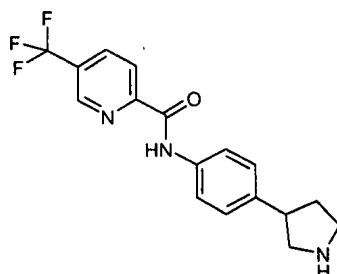
Hidrocloruro de (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-trifluorometil-2-piridín-carboxílico (CAS nº 80194-69-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 350,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 139

Hidrocloruro de (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico

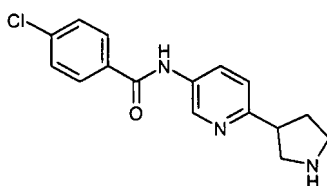


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 5-trifluorometil-2-piridín-carboxílico (CAS nº 80194-69-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 336,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 140

(RS)-4-Cloro-N-(6-pirrolidín-3-il-piridín-3-il)-benzamida



(a) (RS)-2-[1-(4-Metoxi-bencil)-pirrolidín-3-il]-5-nitro-piridina

A una solución bajo agitación de 5-nitro-2-vinil-piridina (400 mg, CAS nº 119836-85-0) y
 10 (4-metoxi-bencil)-metoximetil-trimetilsilanilmetil-amina (1,43 g, CAS nº 433289-59-9) en diclorometano a 0°C se añadió una solución de ácido trifluoroacético (0,02 ml) en diclorometano (0,3 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A continuación, la mezcla se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con solución hipersalina saturada. La fase
 15 orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc), proporcionando (RS)-2-[1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidín-3-il]-5-nitro-piridina (592 mg, 71%) en forma de un aceite viscoso naranja. MS (ISP): 314,2 ([M+H]⁺).

20 (b) (RS)-6-[1-(4-Metoxi-bencil)-pirrolidín-3-il]-piridín-3-ilamina

A una solución de (RS)-2-[1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidín-3-il]-5-nitro-piridina (586 mg) en metanol (2 ml) se añadió paladio sobre carbono (10%, 99 mg). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite para eliminar el catalizador, se lavó el filtro con diclorometano, y el filtrado se concentró al
 25 vacío, proporcionando (RS)-6-[1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidín-3-il]-piridín-3-ilamina (532 mg, cuant.) en forma de un aceite viscoso rojo. MS (ISP): 284,3 ([M+H]⁺).

(c) (RS)-4-Cloro-N-{6-[1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidín-3-il]-piridín-3-il}-benzamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, etapa (a), utilizando
 30 (RS)-6-[1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidín-3-il]-piridín-3-ilamina en lugar de 3-(4-

aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-clorobenzoico (CAS n° 74-11-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Goma naranja. MS (ISP): 424,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 422,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

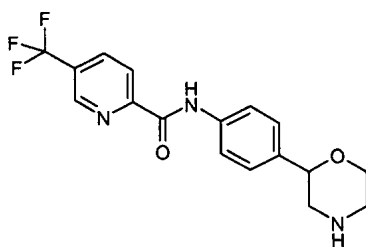
5 (d) (RS)-4-Cloro-N-(6-pirrolidín-3-il-piridín-3-il)-benzamida

A una solución bajo agitación de (RS)-4-cloro-N-{6-[1-(4-metoxi-bencil)-pirrolidín-3-il]-piridín-3-il}-benzamida en diclorometano (10 ml) a 0°C se añadieron secuencialmente piridina (0,24 ml) y trifosgeno (455 mg) y la mezcla resultante se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente continuando la agitación durante la noche. A 10 continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se introdujo en dioxano (5 ml) y agua (5 ml). Se añadieron dos gotas de ácido hidrocórico concentrado y la mezcla resultante seguidamente se calentó a 70°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se refrescó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo dos veces con 15 acetato de etilo y las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: heptano/EtOAc/MeOH 100:0:0 hasta 0:80:20), proporcionando (RS)-4-cloro-N-(6-pirrolidín-3-il-piridín-3-il)-benzamida (18 mg, 8%) en forma de una goma naranja. MS (ISP): 304,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 302,1 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 141

Hidroclicuro de (4-morfolín-2-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico



25 a) 2-(4-Bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo

A una solución bajo agitación de (RS)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina (1,00 g, CAS n° 83555-73-1) en THF (12 ml) se añadieron secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,08 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó

mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (1,30 g, 92%) en forma de un aceite incoloro. MS (ISP): 344,2 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 342,2 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 288,1 ($[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 286,1 ($[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

5

b) Terc-butil-éster de ácido (RS)-2-{4-[(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-amino]-fenil}-morfolín-4-carboxílico

Una suspensión bajo agitación de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (500 mg), amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico (389 mg, CAS nº 22245-86-9), carbonato de cesio (952 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,04 ml) y yoduro de cobre (I) (28 mg) en dioxano (10 ml) bajo una atmósfera de argón en un tubo sellado se calentó en un horno de microondas a 180°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 ; gradiente: heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-{4-[5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-amino]-fenil}-morfolín-4-carboxílico (366 mg, 55%) en forma de un sólido blanco. MS (ISP): 469,2 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 396,0 ($[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

10

15

c) Hidrocloruro de (4-morfolín-2-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico

20

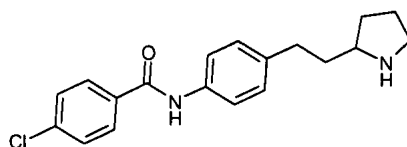
25

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (RS)-2-{4-[5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-amino]-fenil}-morfolín-4-carboxílico (360 mg) en THF (3 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,99 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron dos veces con acetato de etilo y se secaron al vacío a 60°C, proporcionando hidrocloruro de (4-morfolín-2-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico (263 mg, 85%) en forma de un sólido cristalino blanco. MS (ISP): 352,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

30

Ejemplo 142

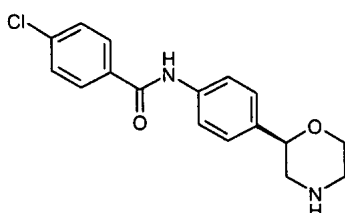
Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-pirrolidín-1-carboxílico (CAS nº 117625-90-8) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 331,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 329,3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 143

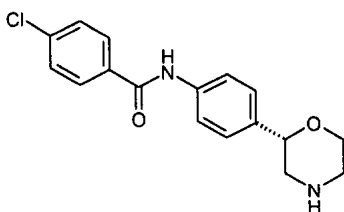
Hidrocloruro de 4-cloro-N-((R)-4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida



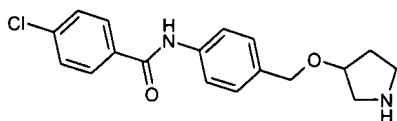
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 207b) en lugar de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 4-cloro-benzamida (CAS nº 619-56-7) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 319,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 144

Hidrocloruro de 4-cloro-N-((S)-4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 208b) en lugar de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 4-cloro-benzamida (CAS nº 619-56-7) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 319,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

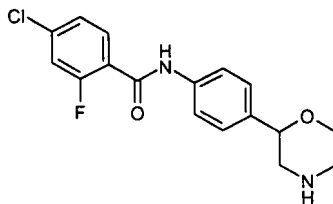
Ejemplo 145**Hidrocloreuro de (RS)-4-cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloximetil)-fenil]-benzamida****a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-amino-benciloxi)-pirrolidín-1-carboxílico**

- 5 A una solución de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-nitro-benciloxi)-pirrolidín-1-carboxílico (70 mg, CAS nº 1121634-39-6) en metanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (al 10%, 12 mg). La mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Se separó el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂,
10 gradiente de heptano/EtOAc), proporcionando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-amino-benciloxi)-pirrolidín-1-carboxílico (33 mg, 52%) en forma de un aceite viscoso amarillo pálido. MS (ISP): 315,2 ([M+Na]⁺).

(b) Hidrocloreuro de (RS)-4-cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloximetil)-fenil]-benzamida

- 15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-amino-benciloxi)-pirrolidín-1-carboxílico en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-clorobenzoico (CAS nº 74-11-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 333,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 331,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

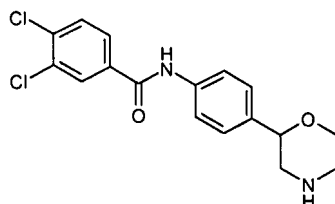
20

Ejemplo 146**Hidrocloreuro de (RS)-4-cloro-2-fluoro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida**

- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 4-cloro-2-fluoro-benzamida (CAS nº 104326-93-4) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 337,3 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 335,3 ([³⁵Cl]M+H)⁺.
- 25

Ejemplo 147

Hidroclore de (RS)-3,4-dicloro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida

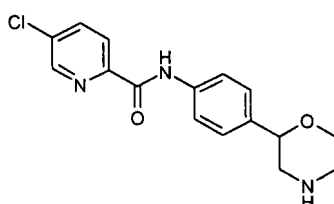


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 3,4-dicloro-benzamida (CAS nº 2670-38-4) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 355,3 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 353,2 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 351,3 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 148

Hidroclore de (4-morfolín-2-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico

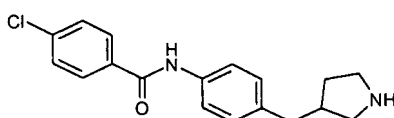
10



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando amida de ácido 5-cloro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 370104-72-6) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 320,1 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 318,2 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 149

Hidroclore de (RS)-4-cloro-N-(4-pirrolidín-3-ilmetil-fenil)-benzamida

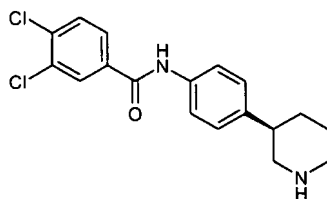


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 107, utilizando (RS)-3-(4-bromo-bencil)-pirrolidina (CAS nº 1158764-56-7) en lugar de (RS)-2-(4-bromo-bencil)-pirrolidina. Sólido marrón pálido. MS (ISP): 317,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 315,1 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 150

Hidroclore de 3,4-dicloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida

20



(a) 3-(4-Aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo y 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se separaron los enantiómeros de 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo (6,00 g, CAS nº 875798-79-1) utilizando HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 5 x 50 cm; eluyente: etanol al 10%/heptano; presión: 15 bar; caudal: 35 ml/min), proporcionando:

3-(4-Aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (+)-(R)-terc-butilo (2,72 g, sólido blanco)

Tiempo de retención = 62 minutos

10 3-(4-Aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (+)-(S)-terc-butilo (2,65 g, sólido blanco)

Tiempo de retención = 88 minutos

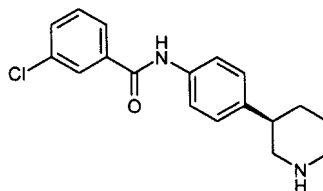
(b) Hidrocloruro de 3,4-dicloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3,4-clorobenzoico (CAS nº 51-44-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 353,2 ($[(^{37}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$), 351,3 ($[(^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$), 349,2 ($[(^{35}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$).

20

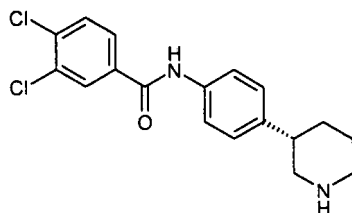
Ejemplo 151

Hidrocloruro de (R)-3-cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida

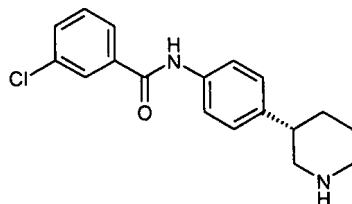


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-clorobenzoico (CAS nº 535-80-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 317,3 ($[(^{37}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$), 315,1 ($[(^{35}\text{Cl})\text{M}+\text{H}]^+$).

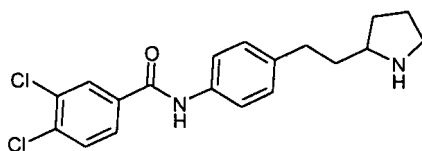
25

Ejemplo 152**Hidrocloreuro de 3,4-dicloro-N-((S)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3,4-diclorobenzoico (CAS nº 51-44-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 353,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 351,3 ($[\{^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 349,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 153**Hidrocloreuro de (S)-3-cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-clorobenzoico (CAS nº 535-80-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 317,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 315,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

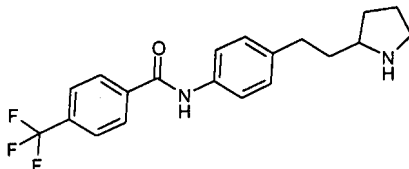
Ejemplo 154**Hidrocloreuro de (RS)-3,4-dicloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-pirrolidín-1-carboxílico (CAS nº 117625-90-8) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 3,4-diclorobenzoico (CAS nº 51-44-5) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido

blanquecino. MS (ISP): 367,1 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 365,2 ($[[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 363,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 155

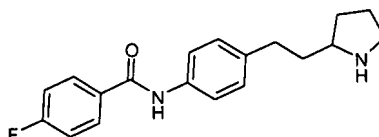
5 Hidrocloruro de (RS)-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-pirrolidín-1-carboxílico (CAS nº 117625-90-8) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 4-(trifluorometil)benzoico (CAS nº 455-24-3) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido blanco. MS (ISP): 363,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 156

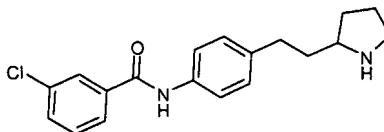
15 Hidrocloruro de (RS)-4-fluoro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-pirrolidín-1-carboxílico (CAS nº 117625-90-8) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 4-fluorobenzoico (CAS nº 456-22-4) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido blanco. MS (ISP): 313,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 157

25 (RS)-3-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida



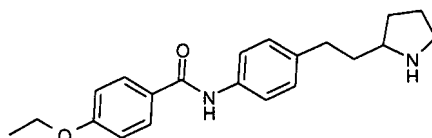
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-pirrolidín-1-carboxílico (CAS nº 117625-90-8) en lugar de

terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 3-clorobenzoico (CAS nº 535-80-8) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 331,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 329,3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 158

Hidrocloruro de (RS)-4-etoxi-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida

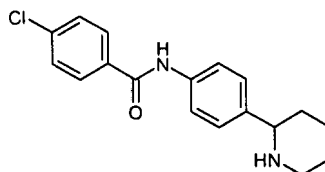


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-pirrolidín-1-carboxílico (CAS nº 117625-90-8) en lugar de
10 terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 4-etoxibenzoico (CAS nº 619-86-3) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido blanco. MS (ISP): 313,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 159

Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-(4-piperidín-2-il-fenil)-benzamida

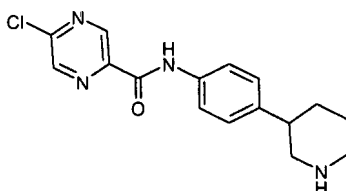


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 908334-26-9) en lugar de
20 n° 74-11-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 317,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 315,1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 160

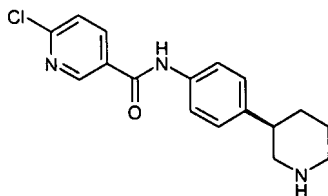
Hidrocloruro de (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-pirazín-2-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico (CAS nº 36070-80-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 319,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 317,2 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 161

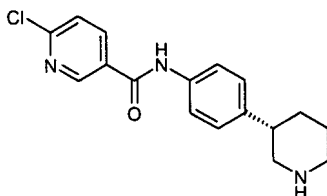
Hidrocloreuro de (R)-6-cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-cloronicotínico (CAS nº 5326-23-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 318,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 316,2 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 162

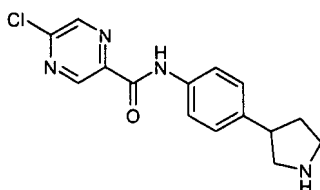
Hidrocloreuro de (S)-6-cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-cloronicotínico (CAS nº 5326-23-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 318,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 316,2 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 163

Hidrocloreuro de (RS)-5-cloro-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida

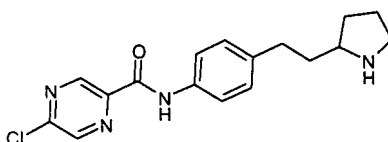


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico (CAS nº 36070-80-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 305,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 303,3 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 164

Hidrocloreuro de (RS)-5-cloro-N-(4-(2-(pirrolidín-2-il)etil)fenil)pirazín-2-carboxamida

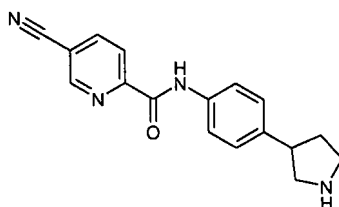


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-pirrolidín-1-carboxílico (CAS nº 117625-90-8) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico (CAS nº 36070-80-1) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido blanco. MS (ISP): 333,3 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 331,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 165

Hidrocloreuro de (RS)-5-ciano-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)picolinamida

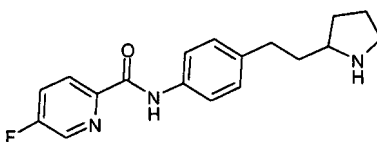


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 5-cianopicolínico (CAS nº 53234-55-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido marrón pálido. MS (ISP): 293,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 166

Hidrocloreuro de (RS)-5-fluoro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-picolinamida

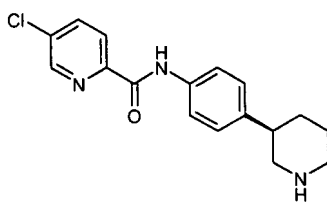


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-pirrolidín-1-carboxílico (CAS nº 117625-90-8) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 5-fluoro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 107504-08-5) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido amarillo.

5 MS (ISP): 314,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 167

Hidrocloruro de (R)-5-cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida

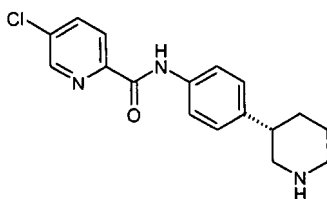


10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-cloropicolínico (CAS nº 86873-60-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 318,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 316,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

15

Ejemplo 168

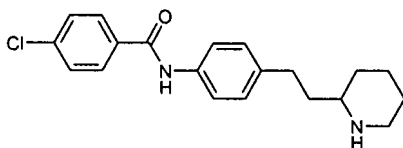
Hidrocloruro de (S)-5-cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida



20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-cloropicolínico (CAS nº 86873-60-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 318,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 316,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 169

Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-[4-(2-piperidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida



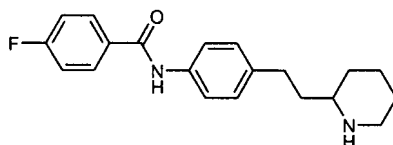
25

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 157634-02-1) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 345,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 343,2 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

5

Ejemplo 170

Hidrocloruro de (RS)-4-fluoro-N-[4-(2-piperidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida

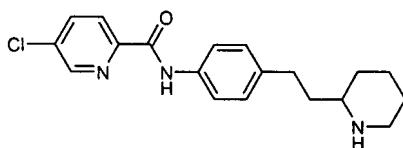


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 157634-02-1) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 4-fluorobenzoico (CAS nº 456-22-4) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido blanco. MS (ISP): 327,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 171

Hidrocloruro de (RS)-5-cloro-N-[4-(2-piperidín-2-il-etil)-fenil]-picolinamida

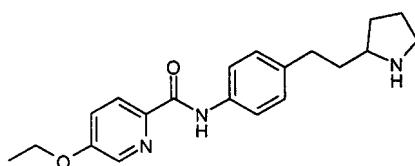


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 157634-02-1) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 5-cloro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 86873-60-1) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido amarillo. MS (ISP): 346,1 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 344,2 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

20

Ejemplo 172

Hidrocloruro de (RS)-5-etoxi-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-picolinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-pirrolidín-1-carboxílico (CAS nº 117625-90-8) en lugar de

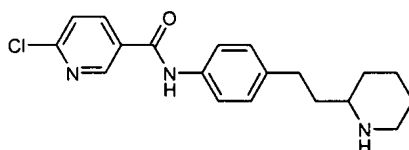
25

terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 5-etoxi-piridín-2-carboxílico (CAS nº 98353-08-3) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido amarillo pálido. MS (ISP): 340,2 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 173

Hidrocloruro de (RS)-6-cloro-N-[4-(2-piperidín-2-il-etil)-fenil]-nicotinamida

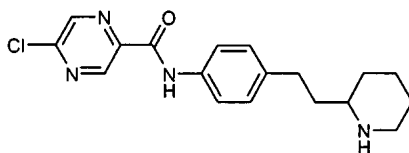


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 157634-02-1) en lugar de

10 terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 6-cloro-piridín-3-carboxílico (CAS nº 5326-23-8) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido amarillo. MS (ISP): 346,2 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 344,2 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 174

15 **Hidrocloruro de (RS)-5-cloro-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)pirazín-2-carboxamida**

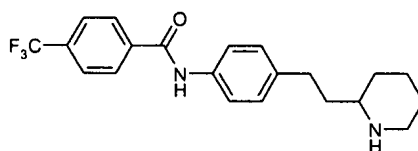


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 157634-02-1) en lugar de

20 terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico (CAS nº 36070-80-1) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido blanco. MS (ISP): 347,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 345,1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$).

Ejemplo 175

Hidrocloruro de (RS)-N-[4-(2-piperidín-2-il-etil)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida

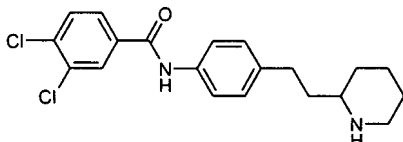


25 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 157634-02-1) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 4-

(trifluorometil)benzoico (CAS nº 455-24-3) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido blanco. MS (ISP): 377,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 176

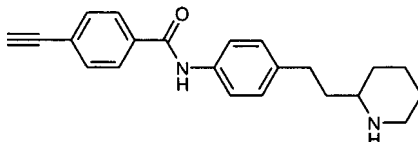
5 Hidrocloruro de (RS)-3,4-dicloro-N-[4-(2-piperidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 157634-02-1) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 3,4-diclorobenzoico (CAS nº 51-44-5) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido blanco. MS (ISP): 381,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 379,1 ([³⁷Cl³⁵Cl]M+H)⁺, 377,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 177

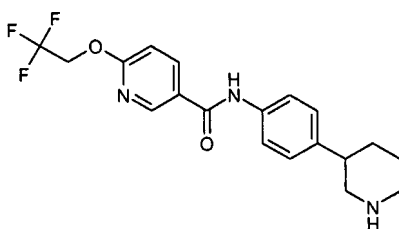
15 Hidrocloruro de (RS)-4-etinil-N-[4-(2-piperidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 109, utilizando terc-butil-éster de ácido (RS)-2-formil-piperidín-1-carboxílico (CAS nº 157634-02-1) en lugar de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-formil-pirrolidín-1-carboxílico y ácido 4-(etinil)benzoico (CAS nº 10602-00-3) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido blanco. MS (ISP): 333,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 178

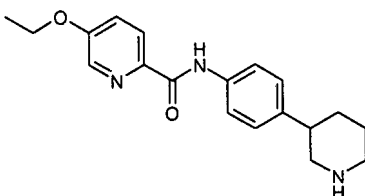
20 Hidrocloruro de (RS)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-nicotínico (CAS nº 175204-90-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 380,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 179

Hidrocloreuro de (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-etoxi-piridín-2-carboxílico



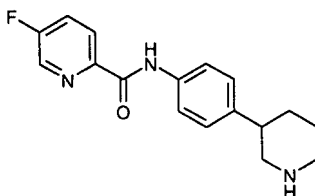
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-etoxi-piridín-2-carboxílico (CAS nº 98353-08-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 326,3 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 180

Hidrocloreuro de (R)-5-fluoro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida

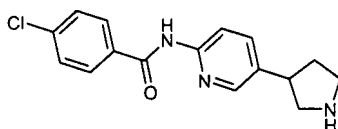


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-fluoro-piridín-2-carboxílico (CAS nº 107504-08-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo pálido. MS (ISP): 300,3 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 181

Hidrocloreuro de (RS)-4-cloro-N-(5-(pirrolidín-3-il)piridín-2-il)benzamida



(a) 3-(6-Aminopiridín-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de terc-butil-éster de ácido 3-trifluorometanosulfonilo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (395 mg, CAS n° 630121-86-7) en THF (10 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió carbonato potásico (434 mg), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)piridín-2-amina (329 mg, CAS n° 827614-64-2), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (14,4 mg) y agua (200 µl). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con éter. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina saturada, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; gradiente: 0% a 100% de EtOAc en heptano, después 0% a 100% de MeOH en EtOAc), proporcionando 3-(6-aminopiridín-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (325 mg, 46%) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ISP): 262,2 ([M+NH₄]⁺), 206,1 ([M+H-C₄H₈]⁺).

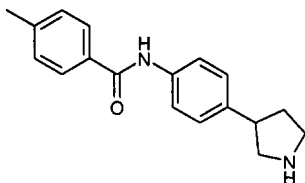
(b) 3-(6-Aminopiridín-3-il)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo

A una solución de 3-(6-aminopiridín-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (145 mg) en metanol (12 ml) se añadió paladio sobre carbono (al 10%, 12 mg). La mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 48 horas. El catalizador se separó mediante filtración y el filtrado se evaporó, proporcionando 3-(6-aminopiridín-3-il)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo (167 mg, cuant.) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ISP): 264,2 ([M+NH₄]⁺), 208,2 ([M+H-C₄H₈]⁺).

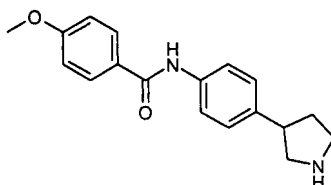
(c) Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-(5-(pirrolidín-3-il)piridín-2-il)benzamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(6-aminopiridín-3-il)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-clorobenzoico (CAS n° 74-11-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 304,2 ([³⁷Cl]M+H]⁺), 302,3 ([³⁵Cl]M+H]⁺).

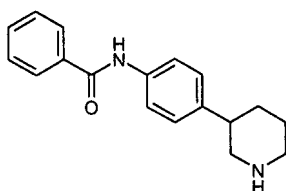
Ejemplo 182

Hidrocloruro de (RS)-4-metil-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)benzamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-metilbenzoico (CAS nº 99-94-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 281,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 183**Hidrocloruro de (RS)-4-metoxi-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)benzamida**

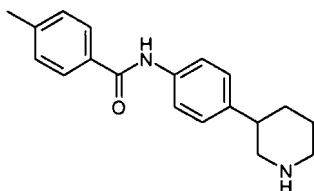
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando ácido 4-metoxibenzoico (CAS nº 100-09-4) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 297,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 184**Hidrocloruro de (RS)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido benzoico (CAS nº 65-85-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 281,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 185**Hidrocloruro de (RS)-4-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida**

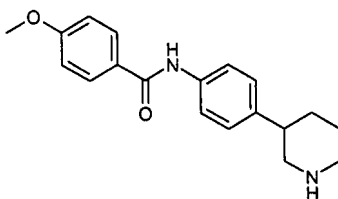
125



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-metilbenzoico (CAS nº 99-94-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 295,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 186

Hidrocloruro de (RS)-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida



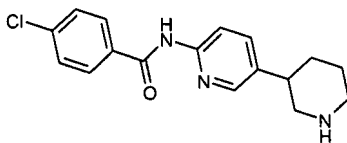
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-metoxibenzoico (CAS nº 100-09-4) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 311,3 ([M+H]⁺).

15

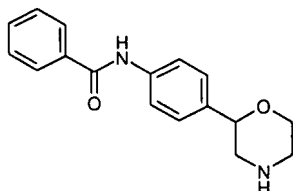
Ejemplo 187

Hidrocloruro de (RS)-4-cloro-N-(5-(piperidín-3-il)piridín-2-il)benzamida

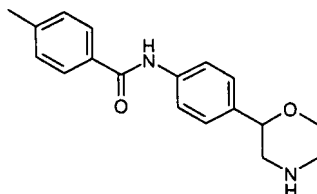


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 181, utilizando terc-butil-éster de ácido 5-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridín-1-carboxílico (CAS nº 180691-65-0) en lugar de terc-butil-éster de ácido 3-trifluorometanosulfonilo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 318,3 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 316,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

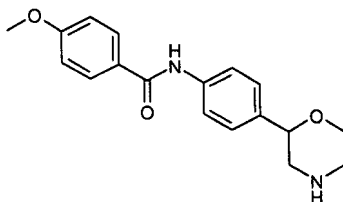
25

Ejemplo 188**Hidrocloreto de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida**

- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando benzamida
5 (CAS nº 55-21-0) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico.
Sólido blanco. MS (ISP): 283,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 189**Hidrocloreto de (RS)-4-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida**

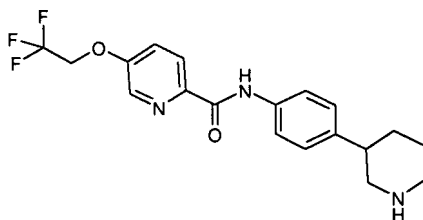
- 10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 4-metil-
benzamida (CAS nº 619-55-6) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-
carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 297,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 190**Hidrocloreto de (RS)-4-metoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida**

- 15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 4-metoxi-
benzamida (CAS nº 3424-93-9) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-
carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 313,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 191

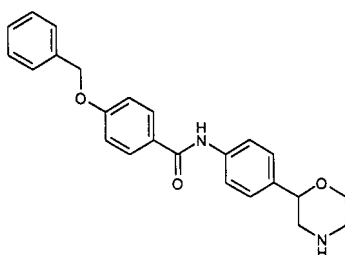
- 20 **Hidrocloreto de (RS)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida**



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 875798-79-1) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-2-carboxílico (CAS nº 881409-53-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo pálido. MS (ISP): 380,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 192

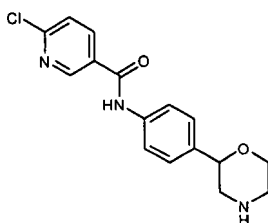
Hidrocloreto de (RS)-4-benciloxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al **Ejemplo 141**, utilizando 4-benciloxi-benzamida (CAS-56442-43-4) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 389,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 193

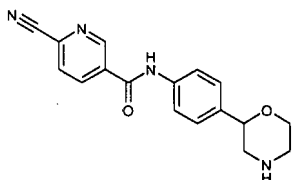
Hidrocloreto de (RS)-6-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 6-Cloro nicotinamida (CAS-6271-78-9) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 318,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 194

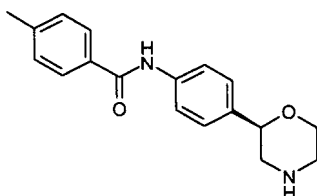
Cloruro de (RS)-2-(4-(6-cianonicotinamido)fenil)-4-morfolinio



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 6-ciano-nicotinamida (CAS-14178-45-1) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 309,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 195

Hidrocloruro de (RS)-4-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida

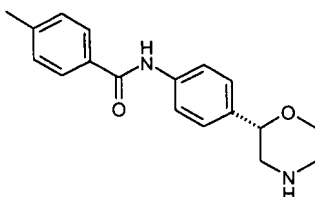


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 207b) en lugar de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 4-metil-benzamida (CAS nº 619-55-6) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 297,3 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 196

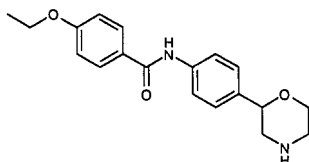
Hidrocloruro de (S)-4-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 208b) en lugar de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 4-metil-benzamida (CAS nº 619-55-6) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 297,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 197

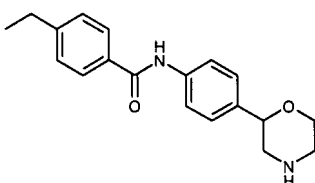
Hidrocloreuro de (RS)-4-etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 4-etoxi-
5 benzamida (CAS-55836-71-0) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-
carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 327,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 198

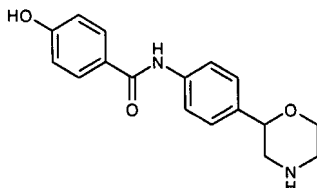
Hidrocloreuro de (RS)-4-etil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida



10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 4-
etil-benzamida (CAS-33695-58-8) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-
carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 311,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 199

15 **Hidrocloreuro de (RS)-4-hidroxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida**



a) 2-(4-(4-hidroxibenzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo

Se disolvió 2-(4-(4-(benciloxi)benzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo
20 (31 mg, 63 µmoles, intermediario del Ejemplo 192) en metanol (15 ml) y se trató con Pd
al 10%/C (10 mg) y se hidrogenó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A
continuación, se separó el catalizador mediante filtración y se eliminó el solvente al
vacío, conduciendo a 25 mg de 2-(4-(4-hidroxibenzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de
terc-butilo (MS (ISP): 343,2 ([M+H]⁺)), que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

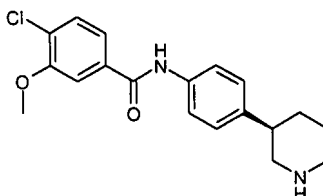
b) Hidrocloruro de (RS)-4-hidroxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida

Se disolvió 2-(4-(4-hidroxibenzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (24 mg, 60,2 μ moles) en THF (0,85 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (0,23 ml, 0,9 mmoles). Tras 3,5 horas de agitación a 60°C, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y éter dietílico, y se secaron en alto vacío, proporcionando hidrocloruro de (RS)-4-hidroxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida (19 mg, 94%) en forma de un sólido cristalino blanco. MS (ISP): 299,3 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 200

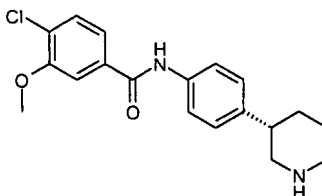
Hidrocloruro de (R)-4-cloro-3-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-cloro-3-metoxi-benzoico (CAS nº 85740-98-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 347,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 345,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 201

Hidrocloruro de (R)-4-cloro-3-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida



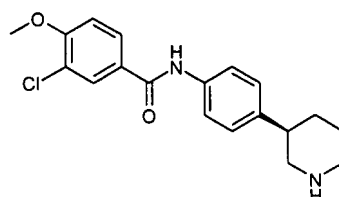
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-cloro-3-metoxi-benzoico (CAS nº 85740-98-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 347,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 345,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

25

Ejemplo 202

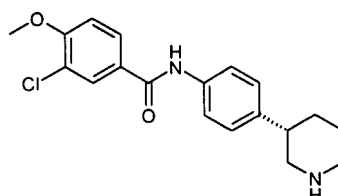
Hidrocloruro de (R)-3-cloro-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-cloro-4-metoxi-benzoico (CAS nº 37908-96-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 347,2 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 345,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 203

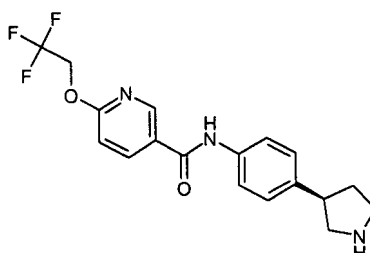
Hidrocloreuro de (R)-3-cloro-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-cloro-4-metoxi-benzoico (CAS nº 37908-96-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 347,3 ($[[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$), 345,2 ($[[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 204

Hidrocloreuro de (R)-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida



a) Terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-{[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-carbonil]-amino}-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, etapa (a), utilizando ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (CAS nº 175204-90-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 466,2 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 410,2 ($[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$).

- b) Terc-butil-éster de ácido (R)-3-(4-{[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-carbonil]-amino}-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico y terc-butil-éster de ácido (S)-3-(4-{[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-carbonil]-amino}-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico. Los enantiómeros de terc-butil-éster de ácido (RS)-3-(4-{[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-carbonil]-amino}-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (310 mg) se separaron utilizando HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 5 x 50 cm; eluyente: isopropanol al 25%/heptano; presión: 15 bar; caudal: 35 ml/min), proporcionando:
- Terc-butil-éster de ácido (+)-(R)-3-(4-{[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-carbonil]-amino}-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (139 mg, sólido blanco)
- Tiempo de retención = 60 minutos
- Terc-butil-éster de ácido (-)-(S)-3-(4-{[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-carbonil]-amino}-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (138 mg, sólido blanco)
- Tiempo de retención = 81 minutos

15

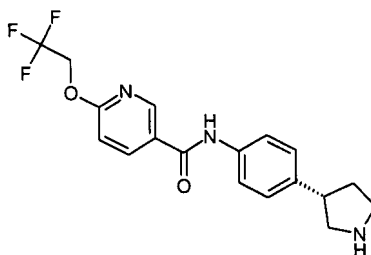
c) Hidrocloruro de (R)-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

- A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (R)-3-{4-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-carbonil]-amino}-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (135 mg, Ejemplo 204b) en THF (3 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (1,09 ml, solución 4 M) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron dos veces con acetato de etilo y se secaron al vacío a 60°C, proporcionando hidrocloruro de (R)-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (113 mg, 97%) en forma de un sólido cristalino blanco. MS (ISP): 366,1 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 205

Hidrocloruro de (S)-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

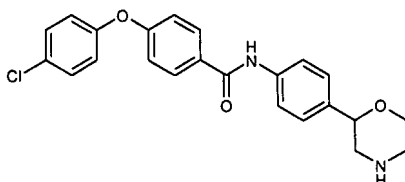


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 204, etapa (c), utilizando terc-butil-éster de ácido (S)-3-(4-[[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-carbonil]-amino]-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico (Ejemplo 204b) en lugar de terc-butil-éster de ácido (R)-3-(4-[[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridín-3-carbonil]-amino]-fenil)-pirrolidín-1-carboxílico.

- 5 Sólido blanco. MS (ISP): 366,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 206

Hidrocloruro de (RS)-4-(4-clorofenoxi)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida



10 a) 4-(4-Clorofenoxi)benzamida

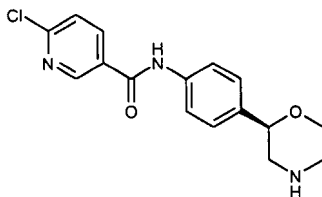
Se disolvieron ácido 4-(4-clorofenoxi)benzoico (CAS nº 21120-67-2) (500 mg, 2,01 mmoles) y 1,1-carbonildiimidazol (504 mg, 3,02 mmoles) en DMF (5 ml) y se agitaron durante 1 hora a 50°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió gota a gota solución acuosa al 25% de hidróxido amónico (4,51 g, 4,96 ml, 32,2 mmoles). Tras
15 3 horas de agitación, se separó la suspensión mediante filtración, y el sólido se lavó con acetato de etilo y éter dietílico y se secó bajo alto vacío, conduciendo a 500 mg de sólido blanco. MS (ISP): 248,1 ($[M+H]^+$).

b) Hidrocloruro de (RS)-4-(4-clorofenoxi)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida

- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 4-(4-clorofenoxi)benzamida en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico.
20 Sólido blanco. MS (ISP): 409,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 207

Hidrocloruro de (R)-6-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida



25

a) (R)-2-(4-Bromofenil)morfolín:

Los enantiómeros de (RS)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina (2,27 g, CAS nº 1131220-82-0) se separaron utilizando HPLC quiral (columna: Chiralpak IA, 8 x 32 cm; eluyente: n-heptano/etanol (1:11) que contenía DEA al 0,1%), proporcionando:

(S)-2-(4-Bromo-fenil)-morfolina: recogida entre 7,6 y 9,4 minutos.

5 Rendimiento: 0,97 g (42,9%) con 97,4% ee

(R)-2-(4-Bromo-fenil)-morfolina: recogida entre 9,8 y 13,9 minutos.

Rendimiento: 0,99g (43,6%) con 97,4% ee

b) 2-(4-Bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo

- 10 Se trataron (R)-2-(4-bromofenil)morfolina (6 g, 24,8 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (3,84 g, 5,19 mol, 29,7 mmoles) en THF (60 ml) con dicarbonato de di-terc-butilo (6,49 g, 29,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa 1 M de ácido cítrico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró
- 15 al vacío. El material crudo se cristalizó a partir de heptano/acetato de etilo, proporcionando 8,48 g (87%) de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido blanco. MS (ISP): 344,1 ($[M+H]^+$).

c) 2-(4-difenilmetilenamino)fenil-morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo

- 20 Se disolvieron 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (5,4 g, 15,8 mmoles), difenilmetanimina (3,43 g, 3,17 ml, 18,9 mmoles), BINAP (737 mg, 1,18 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (361 mg, 0,39 mmoles) bajo argón en tolueno seco y desaireado (108 ml) y se trataron con terc-butoxido sódico (2,12 g, 22,1 mmoles). La mezcla marrón oscuro se agitó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción
- 25 amarilla/marrón se diluyó con tolueno (100 ml), se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo dos veces con agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se diluyó el producto crudo con 50 ml de hexano, se agitó durante 1 hora y se separó mediante filtración, conduciendo a un sólido amarillo (7,4 g) que se purificó mediante cromatografía de columna (50 g de gel de sílice, 5% a
- 30 15% de acetato de etilo/heptano). Las fracciones agrupadas y concentradas se suspendieron en hexano, se agitaron durante 17 horas, se separaron mediante filtración y se secaron bajo alto vacío, rindiendo 6,15 g (86%) de sólido amarillo. MS (ISP): 443,4 ($[M+H]^+$).

d) 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo

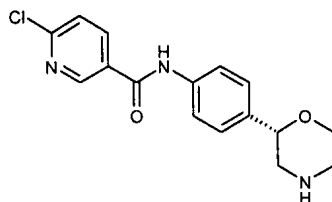
Una suspensión de 2-(4-(difenilmetilenamino)fenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (6 g, 13,6 mmoles), formato amónico (12,8 g, 203 mmoles) y Pd/C al 5% (721 mg, 0,339 mmoles) en metanol (103 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas. Se filtró y se concentró la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se extrajo dos veces con HCl 0,5 M. Las fases acuosas agrupadas se basificaron con NaOH 2 M y se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron al vacío, rindiendo 3,04 g de sólido blanquecino. MS (ISP): 279,1 ([M+H]⁺).

e) Hidrocloruro de (R)-6-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-cloro-nicotínico (CAS nº 5326-23-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 318,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 208

20 **Hidrocloruro de (S)-6-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida**



a) (S)-2-(4-Bromofenil)morfolina:

Los enantiómeros de (RS)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina (2,27 g, CAS nº 1131220-82-0) se separaron utilizando HPLC quiral (columna: Chiralpak IA, 8 x 32 cm; eluyente: n-heptano/etanol (1:11) que contenía DEA al 0,1%), proporcionando:

(S)-2-(4-Bromo-fenil)-morfolina: recogida entre 7,6 y 9,4 minutos.
Rendimiento: 0,97 g (42,9%) con 97,4% ee

(R)-2-(4-Bromo-fenil)-morfolina: recogida entre 9,8 y 13,9 minutos.
Rendimiento: 0,99g (43,6%) con 97,4% ee

a) 2-(4-Bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se trataron (S)-2-(4-bromofenil)-morfolina (36,3 g, 150 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (23,3 g, 31,4 ml, 180 mmoles) en THF (360 ml) con dicarbonato de di-terc-butilo (39,3 g, 180 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a
5 temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa 1 M de ácido cítrico (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se cristalizó a partir de hexano, proporcionando 47,1 g (92%) de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido blanquecino. MS (ISP): 344,1 ([M+H]⁺).

10

c) 2-(4-difenilmetilenamino)fenil-morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se disolvieron 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (47 g, 137 mmoles), difenilmetanimina (29,9 g, 27,6 m, 165 mmoles), BINAP (6,41 g, 10,3 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (3,14 g, 3,43 mmoles) bajo argón en tolueno seco y desaireado
15 (940 ml) y se trataron con terc-butoxido sódico (18,5 g, 192 mmoles). La mezcla marrón oscuro se agitó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción amarilla/marrón se diluyó con tolueno (700 ml), se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo dos veces con agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se diluyó el producto crudo con 300 ml de hexano, se agitó durante
20 1 hora y se separó mediante filtración, conduciendo a un sólido naranja (68 g) que se purificó mediante cromatografía de columna (1,3 kg de gel de sílice, acetato de etilo al 20%/heptano). Las fracciones agrupadas y concentradas se suspendieron en hexano, se agitaron durante 17 horas, se separaron mediante filtración y se secaron bajo alto vacío, rindiendo 54,1 g (89%) de sólido amarillo. MS (ISP): 443,3 ([M+H]⁺).

25

d) 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

Una suspensión de 2-(4-(difenilmetilenamino)fenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (54,1 g, 122 mmoles), formato amónico (116 g, 1,83 mmoles) y Pd/C al 5% (6,5 g, 3,06 mmoles) en metanol (930 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas. Se filtró y se
30 concentró la mezcla de reacción. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se extrajo dos veces con solución acuosa 0,5 M de HCl. Las fases acuosas agrupadas se basificaron con solución acuosa 2 M de NaOH y se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de

magnesio, se filtraron y se secaron al vacío, rindiendo 31,95 g de sólido blanquecino. MS (ISP): 279,1 ($[M+H]^+$).

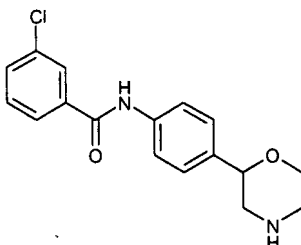
e) Hidrocloruro de (S)-6-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida

- 5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-cloro-nicotínico (CAS nº 5326-23-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 318,1 ($[M+H]^+$).

10

Ejemplo 209

Hidrocloruro de (RS)-3-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida

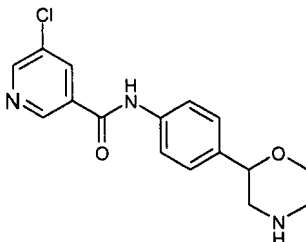


- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 3-cloro-benzoico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 317,1 ($[M+H]^+$).

20

Ejemplo 210

Hidrocloruro de (RS)-5-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida



- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 5-cloro-nicotínico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 318,1 ($[M+H]^+$).

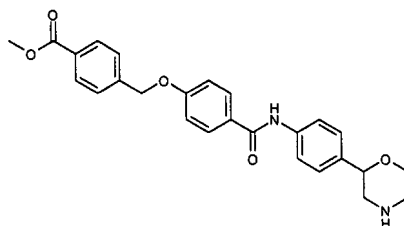
25

de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de **(RS)**-terc-butilo, ácido 5-cloro-nicotínico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 318,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 211

Hidrocloruro de 4-((4-(4-(morfolín-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)metil)benzoato de (RS)-metilo



a) 2-(4-(4-(4-(metoxycarbonil)benciloxi)benzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-
10 terc-butilo

Se agruparon 2-(4-(4-hidroxibenzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (100 mg, 0,25 mmoles, Ejemplo 199a), 4-(bromometil)benzoato de metilo (129 mg, 0,565 mmoles), carbonato potásico (78 mg, 0,565 mmoles) y yoduro potásico (6,2 mg, 0,037 mmoles) con acetona (6 ml), proporcionando una suspensión marrón pálido. La
15 mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 17 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró al vacío, se agrupó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El material crudo se agrupó con metanol (15 ml), se agitó durante 15 minutos bajo reflujo, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se separó mediante filtración, rindiendo 99 mg de
20 sólido blanco. MS (ISP): 547,2 ([M+H]⁺).

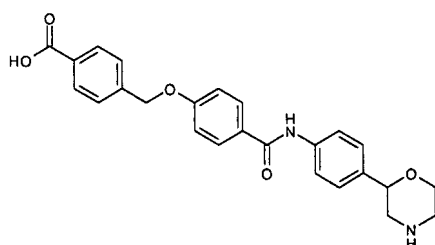
b) Hidrocloruro de 4-((4-(4-(morfolín-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)metil)benzoato de (RS)-metilo

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29 (etapa b), partiendo de
25 2-(4-(4-(4-(metoxycarbonil)benciloxi)benzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo.

Sólido blanco. MS (ISP): 447,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 212

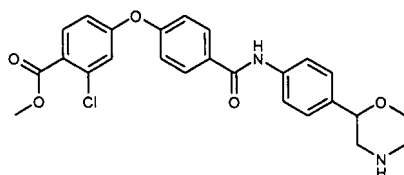
Hidrocloreto de ácido (RS)-4-((4-(4-morfolin-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)metil)benzoico



- 5 Se suspendió hidrocloreto de 4-((4-(4-morfolin-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)metil)benzoato de (RS)-metilo (40 mg, 0,083 mmoles, Ejemplo 211) en THF (1 ml) y metanol (0,25 ml) y se añadió solución acuosa 1 M de LiOH (0,207 ml, 0,207 mmoles). La solución se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se suspendió en agua (2 ml) y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl. El precipitado se separó
10 mediante filtración y se secó bajo alto vacío, rindiendo 30 mg de sólido blanco. MS (ISP): 433,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 213

Hidrocloreto de 2-cloro-4-(4-(4-(morfolin-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)benzoato de (RS)-metilo



- 15 a) 2-(4-(4-(3-cloro-4-(metoxicarbonil)fenoxi)benzamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo
Se agruparon 2-(4-(4-hidroxibenzamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (150 mg, 1,13 mmoles, **Ejemplo 199a**), ácido 3-cloro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico
20 (CAS nº 603122-82-3) (242 mg, 1,13 mmoles), acetato de cobre (II) (205 mg, 1,13 mmoles) y piridina (149 mg, 1,88 mmoles) con diclorometano (3 ml), proporcionando una suspensión azul. La mezcla de reacción se agitó durante 40 horas, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, se adsorbió en SiO₂ y se cromatografió (20 g de gel de sílice, acetato de etilo 10% a 35% en heptano,
25 conduciendo a 70 mg de sólido amorfo incoloro). MS (ISP): 567,3 ([M+H]⁺).

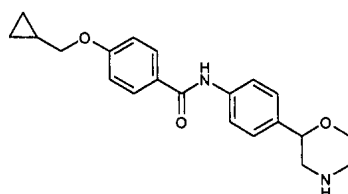
b) Hidrocloruro de 2-cloro-4-(4-(4-(morfolín-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)benzoato de (RS)-metilo

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29 (etapa b), partiendo de 2-(4-(4-(3-cloro-4-(metoxicarbonil)fenoxi)benzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo.

Sólido blanco. MS (ISP): 467,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 214

Hidrocloruro de (RS)-4-ciclopropilmetoxi-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida



a) 2-(4-(4-(4-ciclopropilmetoxi)benzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo

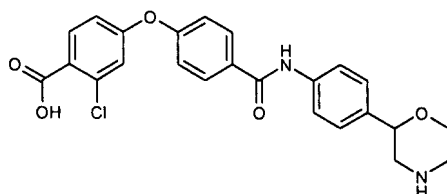
Se agruparon 2-(4-(4-hidroxibenzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (60 mg, 0,15 mmoles, **Ejemplo 199a**), 4-(bromometil)ciclopropano (47 mg, 0,339 mmoles), carbonato potásico (47 mg, 0,339 mmoles) y yoduro potásico (3,7 mg, 0,023 mmoles) con acetona (4 ml), proporcionando una suspensión marrón pálido. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 17 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró al vacío, se agrupó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El material crudo se agrupó con metanol (5 ml), se agitó durante 15 minutos y se separó mediante filtración, rindiendo 48 mg de sólido blanco. MS (ISP): 453,3 ([M+H]⁺).

b) Hidrocloruro de (RS)-4-ciclopropilmetoxi-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29 (etapa b), partiendo de 2-(4-(4-(ciclopropilmetoxi)benzamido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo. Sólido blanco. MS (ISP): 353,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 215

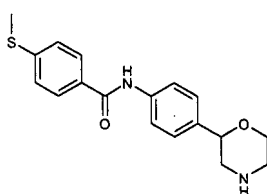
Hidrocloruro de ácido (RS)-2-cloro-4-(4-(4-(morfolín-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)benzoico



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 212, utilizando hidrocloreuro de 4-((4-(4-(morfolín-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)metil)benzoato de (RS)-metilo. Sólido blanco. MS (ISP): 453,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 216

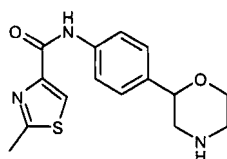
Hidrocloreuro de (RS)-4-metiltio-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 4-metiltio-benzoico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 329,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 217

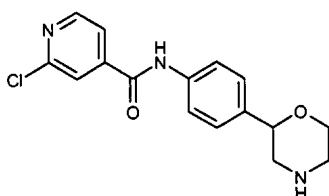
Hidrocloreuro de (RS)-2-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)tiazol



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 2-metiltiazol-4-carboxamida (CAS nº 31825-95-3) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido amarillo. MS (ISP): 304,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 218

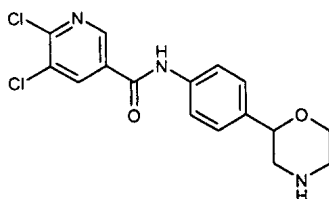
Hidrocloreuro de (RS)-2-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-cloroisonicotínico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 318,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 219

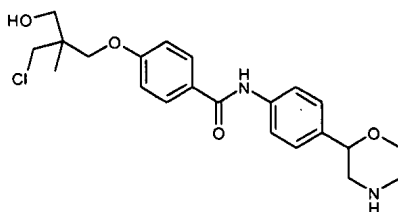
10 **Hidrocloreuro de (RS)-5,6-dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida**



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 5,6-cloroisonicotínico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 352,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 220

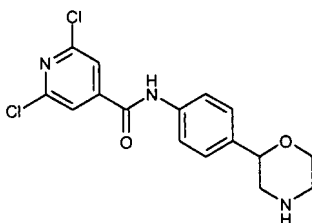
20 **(RS)-4-(2-Clorometil-3-hidroxi-2-metil-propoxi)-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida**



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 214, utilizando 3-bromometil-3-metiloxetano (CAS-78385-26-9) en lugar de (bromometil)ciclopropano. Sólido blanco. MS (ISP): 419,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 221

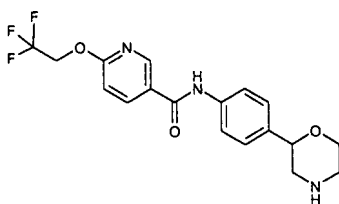
5 **Hidrocloruro de (RS)-2,6-dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida**



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2,6-dicloroisonicotínico (CAS nº 5398-44-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU. Sólido blanco. MS (ISP): 352,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 222

15 **Hidrocloruro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida**

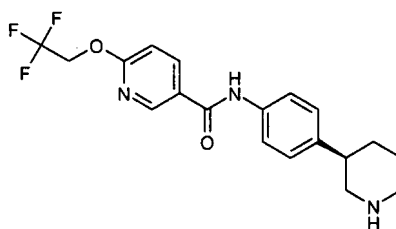


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (CAS nº 159783-29-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 382,4 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 223

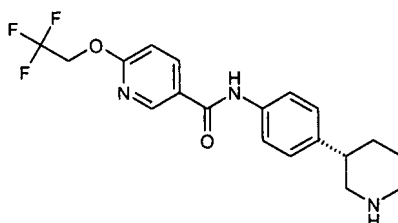
Hidrocloruro de (R)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (CAS nº 175204-90-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 380,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 224

Hidrocloruro de (S)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida



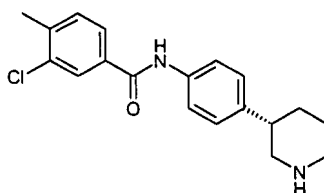
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (CAS nº 175204-90-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico.

15 Sólido blanco. MS (ISP): 380,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 225

Hidrocloruro de (S)-3-cloro-4-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida

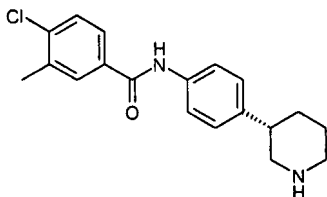


20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-cloro-4-metil-benzoico

(CAS nº 5162-82-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 331,3 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 329,4 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 226

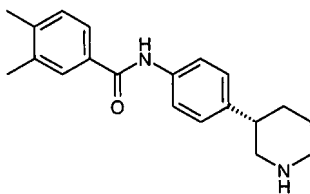
5 » **Hidrocloreuro de (S)-4-cloro-3-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida**



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-cloro-3-metil-benzoico
10 (CAS nº 7697-29-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 331,3 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 329,4 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 227

Hidrocloreuro de (S)-3,4-dimetil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida

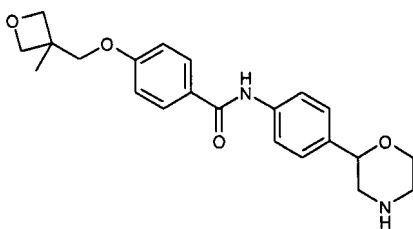


15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3,4-dimetil-benzoico (CAS nº 619-04-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 309,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 228

(RS)-4-((3-Metiloxetán-3-il)metoxi)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida

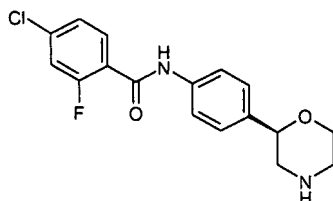


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 214, utilizando 3-bromometil-3-metiloxetano (CAS nº 78385-26-9) en lugar de (bromometil)ciclopropano y utilizando 10 equiv. de TFA a -10°C en diclorometano (17 horas) para la etapa de desprotección. Sólido blanco. MS (ISP): 383,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 229

Hidrocloruro de (R)-4-cloro-2-fluoro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida

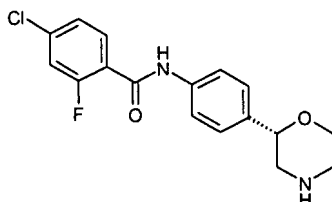


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 207b) en lugar de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 4-cloro-2-fluoro-benzamida (CAS nº 104326-93-4) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 337,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 335,1 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

15

Ejemplo 230

Hidrocloruro de (S)-4-cloro-2-fluoro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida

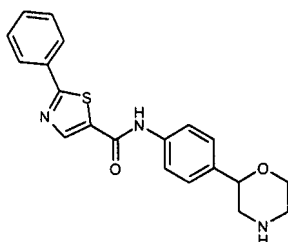


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 208b) en lugar de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 4-cloro-2-fluoro-benzamida (CAS nº 104326-93-4) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 320,1 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 318,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

25

Ejemplo 231

Hidrocloruro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-2-feniltiazol-5-carboxamida

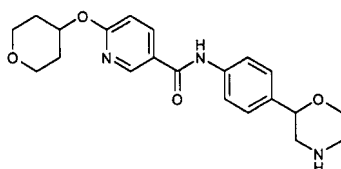


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-fenil-tiazol-5-carboxílico (CAS nº 10058-38-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido amarillo. MS (ISP): 366,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 232

Hidrocloreto de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-6-(tetrahydro-2H-pirán-4-iloxi)nicotinamida

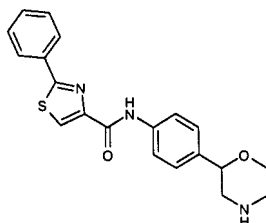


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-(tetrahydro-2H-pirán-4-iloxi)nicotínico (CAS nº 886851-55-4) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 384,2 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 233

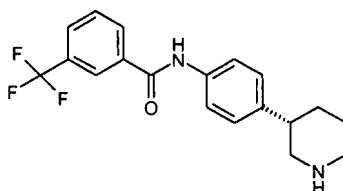
Hidrocloreto de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-2-feniltiazol-4-carboxamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico (CAS nº 7113-10-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 366,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 234

Hidrocloruro de (S)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

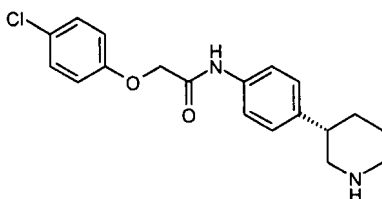


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-(trifluorometil)benzoico (CAS nº 454-92-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 349,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 235

Hidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenoxi)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)acetamida



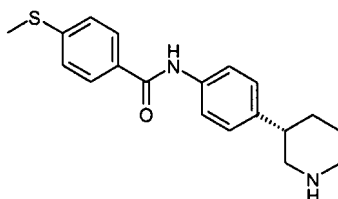
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 2-(4-clorofenoxi)acético (CAS nº 122-88-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 347,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 345,2 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

25

Ejemplo 236

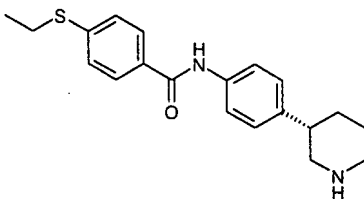
Hidrocloruro de (S)-4-metiltio-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-(metiltio)benzoico (CAS n° 13205-48-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 327,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 237

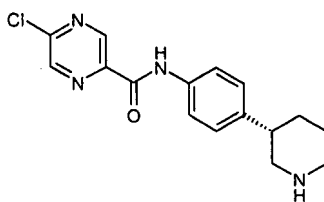
Hidrocloruro de (S)-4-etiltio-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 4-(etiltio)benzoico (CAS n° 13205-49-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 341,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 238

Hidrocloruro de ((S)-4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico



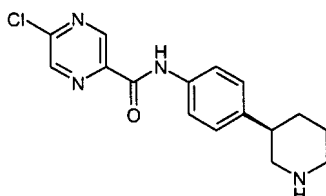
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-cloro-pirazín-2-

carboxílico (CAS nº 36070-80-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco.
MS (ISP): 319,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 239

Hidrocloreuro de ((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico

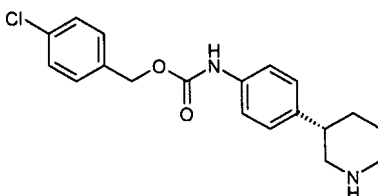
5



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico (CAS nº 36070-80-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco.
MS (ISP): 319,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 317,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 240

Hidrocloreuro de 4-(piperidín-3-il)fenilcarbamato de (S)-4-clorobencilo

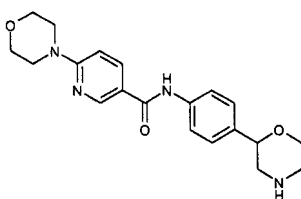


15 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 4-clorofenil-metanol (CAS nº 873-76-7) en lugar de alcohol clorofenetílico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 347,1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 345,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

20

Ejemplo 241

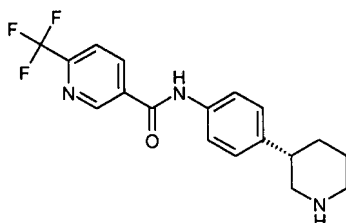
Hidrocloreuro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-6-morfolinonicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-morfolinonicotínico (CAS nº 120800-52-4) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 369,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 242

Hidrocloruro de (S)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida



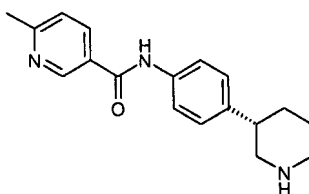
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (CAS nº 231291-22-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 350,4 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 243

Hidrocloruro de (S)-6-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida



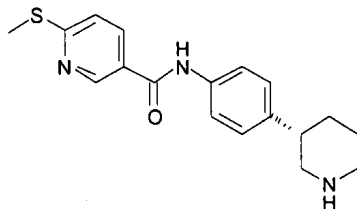
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-metilnicotínico (CAS nº 3222-47-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 296,4 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 244

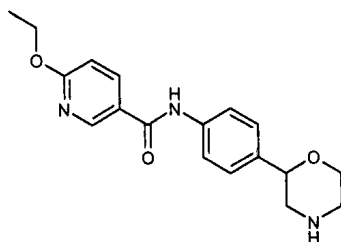
Hidrocloruro de (S)-6-metiltio-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida



El compuesto del título se obtuvo análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-(metiltio)nicotínico (CAS nº 74470-25-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 328,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 245

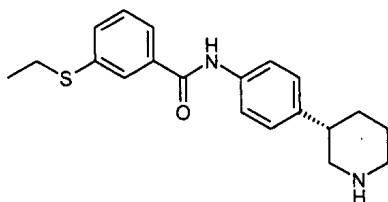
Hidrocloruro de (RS)-6-etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-etoxinicotínico (CAS nº 97455-65-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 328,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 246

Hidrocloruro de (S)-3-etiltio-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida



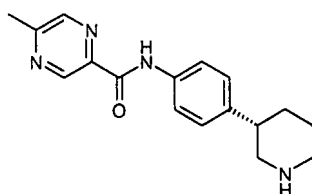
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-

aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de **(RS)**-terc-butilo y ácido 3-(etiltio)benzoico (CAS nº 5537-74-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Goma incolora. MS (ISP): 341,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 247

Hidrocloreuro de (S)-5-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida

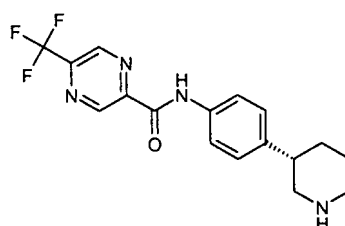


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de **(RS)**-terc-butilo y ácido 5-metil-pirazín-2-carboxílico (CAS nº 5521-55-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo. MS (ISP): 297,4 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 248

Hidrocloreuro de (S)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)pirazín-2-carboxamida

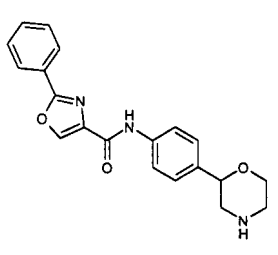


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de **(RS)**-terc-butilo y ácido 5-trifluorometil-pirazín-2-carboxílico (CAS nº 1060814-50-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 351,4 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 249

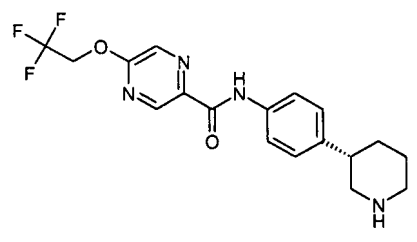
Hidrocloreuro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-2-feniloxazol-4-carboxamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-feniloxazol-4-carboxílico (CAS nº 23012-16-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 350,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 250

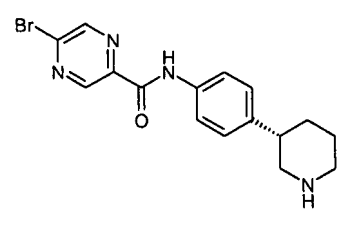
10 **Hidrocloreto de (S)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazín-2-carboxamida**



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazín-2-carboxílico (CAS nº 1174323-36-4) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 381,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 251

20 **Hidrocloreto de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-5-bromo-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida**



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-bromo-pirazín-2-carboxílico (CAS nº 876161-05-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 363,2 ($[[^{81}\text{Br}]\text{M}+\text{H}]^+$), 361,2 ($[[^{79}\text{Br}]\text{M}+\text{H}]^+$).

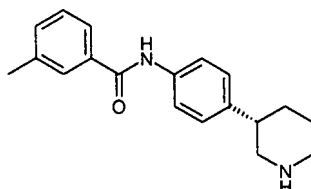
Ejemplo 252

2,2,2-Trifluoroacetato de (S)-6-bromo-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-bromonicotínico (CAS nº 6311-35-9) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 362,2 ($[[^{81}\text{Br}]\text{M}+\text{H}]^+$), 360,2 ($[[^{79}\text{Br}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 253

15 Hidrocloruro de (S)-3-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida

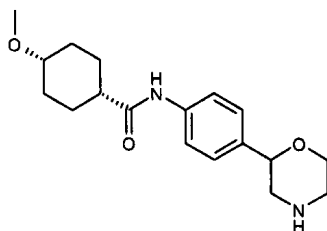


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-metilbenzoico (CAS nº 99.04.7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 295,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 254

Hidrocloruro de cis-(RS)-4-metoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)ciclohexanocarboxamida

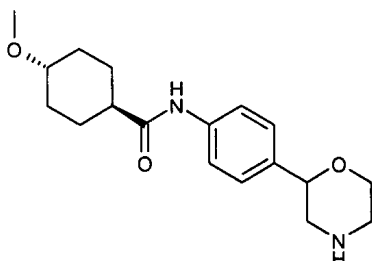


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (**RS**)-terc-butilo, mezcla de ácido cis/trans 4-metoxiciclohexanocarboxílico (CAS nº 95233-12-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Se separaron los isómeros cis/trans mediante la utilización de cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1:1). Sólido marrón pálido. MS (ISP): 319,2 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 255

Hidrocloreuro de trans-(RS)-4-metoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)ciclohexanocarboxamida



15

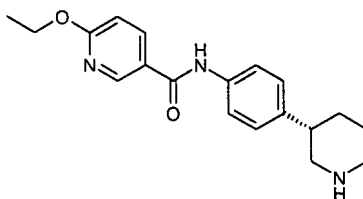
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (**RS**)-terc-butilo, mezcla de ácido cis/trans 4-metoxiciclohexanocarboxílico (CAS nº 95233-12-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Se separaron los isómeros cis/trans mediante la utilización de cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1:1). Sólido blanco. MS (ISP): 319,2 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 256

Hidrocloreuro de (S)-6-etoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida

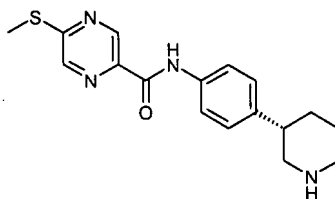
25



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-etoxi-nicotínico (CAS nº 97455-65-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 326,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 257

Hidrocloreto de (S)-5-metiltio-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida



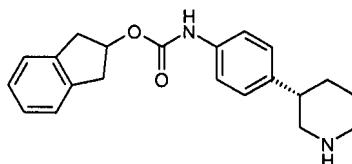
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-metiltio-pirazín-2-carboxílico (CAS nº 1174322-69-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 329,4 ([M+H]⁺).

15

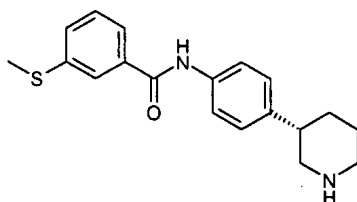
Ejemplo 258

2,2,2-trifluoroacetato de 4-(piperidín-3-il)fenilcarbamato de (S)-2,3-dihidro-1H-indén-2-ilo



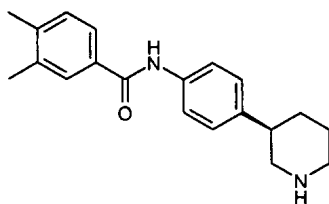
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 120, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 2-indanol (CAS nº 4254-29-9) en lugar de alcohol clorofenético. Sólido blanquecino. MS (ISP): 337,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 259**Hidrocloreuro de (S)-3-metiltio-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida**

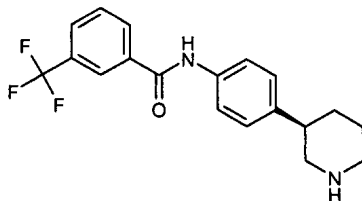
- 5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (**RS**)-terc-butilo y ácido 3-(metiltio)benzoico (CAS nº 825-99-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 327,3 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 260**Hidrocloreuro de (R)-3,4-dimetil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida**

- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (**RS**)-terc-butilo y ácido 3,4-dimetilbenzoico (CAS nº 619-04-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 309,5 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 261**Hidrocloreuro de (R)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida**

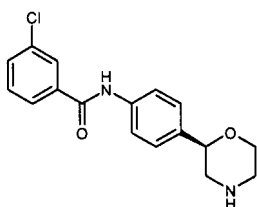
RSe obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-

aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 3-(trifluorometil)benzoico (CAS nº 454-92-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 349,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 262

Hidrocloreuro de (R)-3-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida

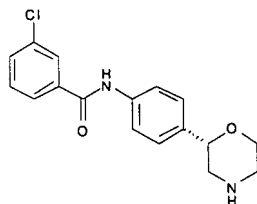


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 207, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 3-cloro-benzoico (CAS nº 535-80-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 317,1 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 263

Hidrocloreuro de (S)-3-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida

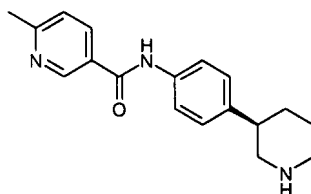


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 208, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 3-cloro-benzoico (CAS nº 535-80-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanquecino. MS (ISP): 317,1 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 264

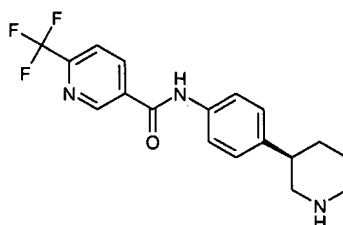
Hidrocloreuro de (R)-6-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-metilnicotínico (CAS nº 3222-47-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanquecino. MS (ISP): 296,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 265

Hidrocloreuro de (R)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida



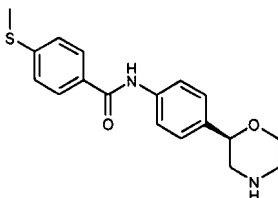
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-trifluorometil-cotínico (CAS nº 231291-22-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 350,4 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 266

Hidrocloreuro de (R)-4-metiltio-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida



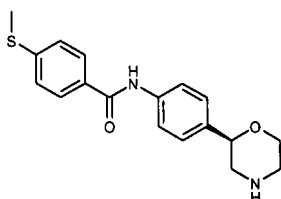
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 207, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido

4-metiltio-benzoico (CAS nº 13205-48-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU. Sólido blanco. MS (ISP): 329,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 267

Hidrocloreuro de (S)-4-metiltio-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida



5

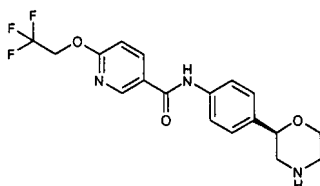
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 208, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 4-metiltio-benzoico (CAS nº 13205-48-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 329,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 268

Hidrocloreuro de (R)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

15



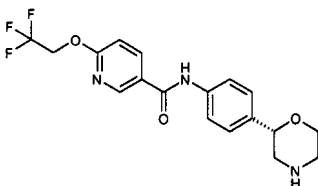
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 207, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (CAS nº 159783-29-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 382,1 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 269

Hidrocloreuro de (S)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

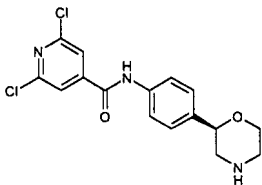
25



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 208, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (CAS nº 159783-29-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU. Sólido blanco. MS (ISP): 382,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 270

Hidrocloruro de (R)-2,6-dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida

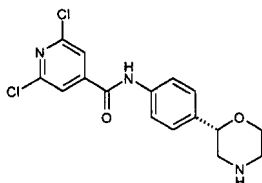


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 207, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (CAS nº 5398-44-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 352,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 271

20 Hidrocloruro de (S)-2,6-dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida



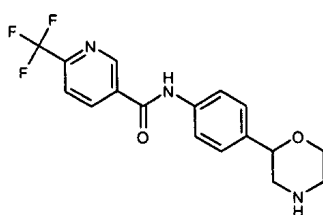
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 208,

etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (CAS nº 5398-44-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 352,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 272

Hidrocloruro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-6(trifluorometil)nicotinamida

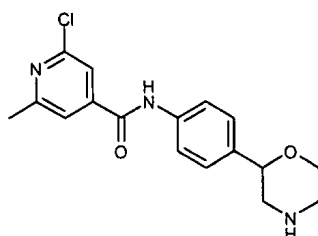


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (CAS nº 158063-66-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 352,2 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 273

Hidrocloruro de (RS)-2-cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida

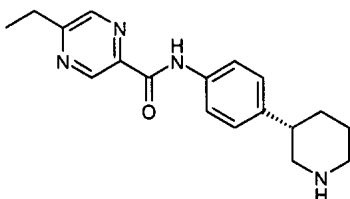


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-cloro-6-metilpiridín-4-carboxílico (CAS nº 25462-85-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 332,3 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 274

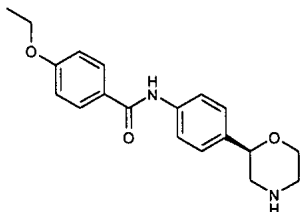
Hidrocloreuro de (S)-5-etil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-etil-pirazín-2-carboxílico (CAS nº 13534-75-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo. MS (ISP): 311,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 275

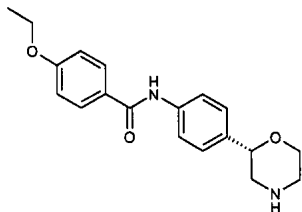
Hidrocloreuro de (R)-4-etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 207, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 4-etoxi-benzoico (CAS nº 619-86-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 327,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 276

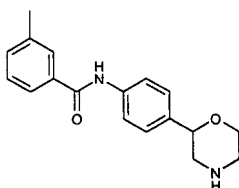
Hidrocloreuro de (S)-4-etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 208, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 4-etoxi-benzoico (CAS nº 619-86-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 327,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 277

Hidrocloruro de (RS)-3-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida

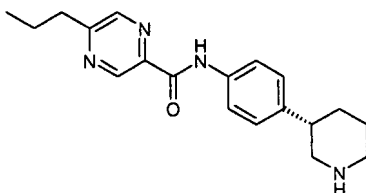


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 3-metilbenzoico (CAS nº 99-04-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 297,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 278

Hidrocloruro de (S)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)-5-propilpirazín-2-carboxamida



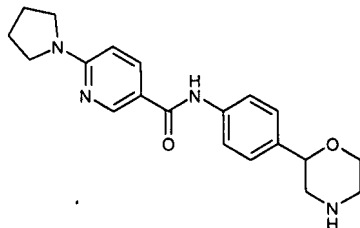
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 5-propil-pirazín-2-carboxílico en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo. MS (ISP): 325,4 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 279

Hidrocloruro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-6-(pirrolidín-1-il)nicotinamida

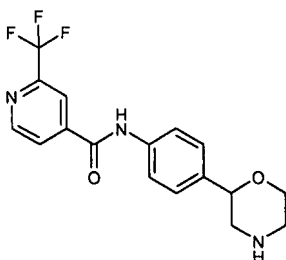


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-pirrolidín-1-il-nicotínico (CAS nº -210963-95-4) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 353,2 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 280

Hidrocloruro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-2(trifluorometil)isonicotinamida



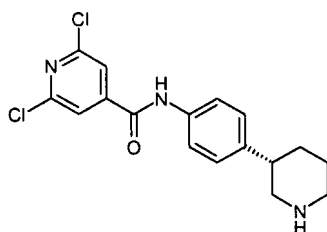
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (CAS nº -131747-41-6) en lugar de ácido (R)-6-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 353,2 ([M+H]⁺).

15

20

Ejemplo 281

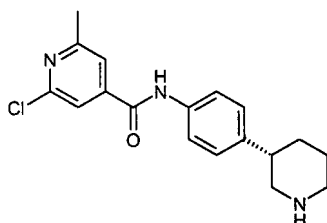
Hidrocloruro de (S)-2,6-dicloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)isonicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 2,6-dicloroisonicotínico (CAS nº 5398-44-7) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 354,3 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 352,3 ($[^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 350,3 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 282

(S)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)isonicotinamida



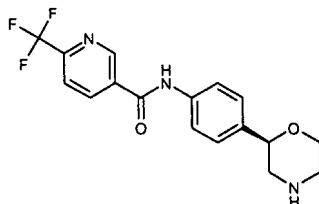
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (CAS nº 25462-85-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido amarillo pálido. MS (ISP): 332,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 330,3 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

15

Ejemplo 283

Hidrocloreuro de (R)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-6(trifluorometil)nicotinamida



20

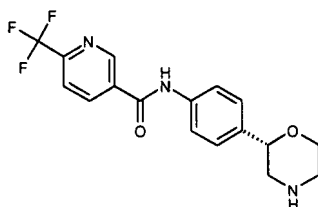
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 207,

etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (CAS nº 158063-66-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 352,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 284

Hidrocloreuro de (S)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-6(trifluorometil)nicotinamida

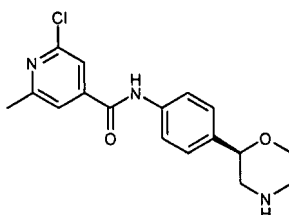


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 208, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (CAS nº 158063-66-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 352,2 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 285

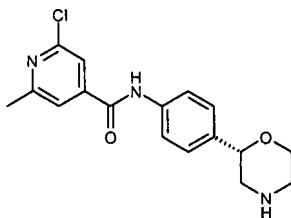
Hidrocloreuro de (R)-2-cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 207, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-cloro-6-metilpiridín-4-carboxílico (CAS nº 25462-85-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 332,1 ([M+H]⁺).

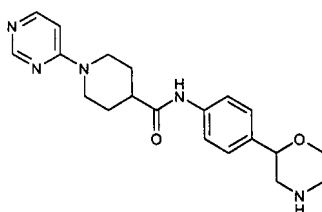
25

Ejemplo 286

Hidrocloreuro de (S)-2-cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 208, etapas a-d) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-cloro-6-metilpiridín-4-carboxílico (CAS nº 25462-85-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 332,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 287**Dihidrocloreuro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-carboxamida**

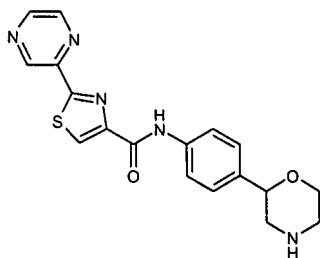
15

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 1-(pirimidín-4-il)piperidín-4-carboxílico (CAS nº 712261-81-9) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanquecino. MS (ISP): 368,2 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 288**Hidrocloreuro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-2-(pirazín-2-il)tiazol-4-carboxamida**

25

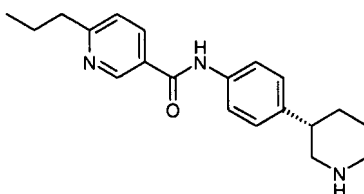


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-(pirazín-2-il)tiazol-4-carboxílico (CAS nº 115311-44-9) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido amarillo. MS (ISP): 368,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 289

10

(S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-propilnicotinamida

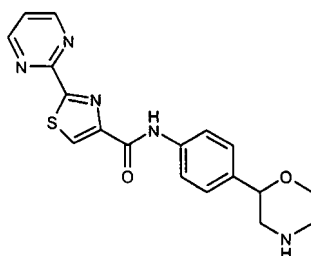


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-propilnicotínico (CAS nº 847046-96-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 324,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 290

20

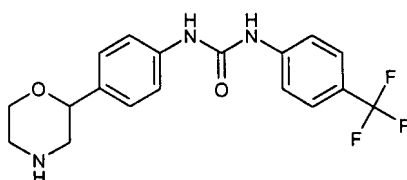
Hidrocloruro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-2-(pirimidín-2-il)tiazol-4-carboxamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS n° 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-(pirimidín-2-il)tiazol-4-carboxílico (CAS n° 1014631-26-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido marrón pálido. MS (ISP): 368,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 291

Hidrocloruro de (RS)-1-(4-(morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



10

a) 2-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo Se disolvieron 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS n° 1002726-96-6) (400 mg, 1,44 mmoles), isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS n° 1548-13-6) (336 mg, 1,8 mmoles) y trietilamina (182 mg, 1,8 mmoles) en DMF (13,3 ml) y se agitaron a 70°C durante 17 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (90 g de gel de sílice; heptano/acetato de etilo 1:1), proporcionando 433 mg de un sólido amarillo pálido. MS (ISP): 410,2 mg ([M+H]⁺-terc-butilo).

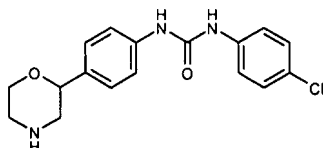
20

b) Hidrocloruro de (RS)-1-(4-(morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

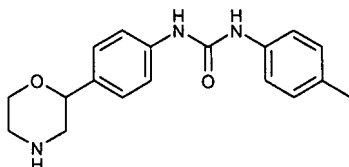
Se disolvió 2-(4-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (167 mg, 0,359 mmoles) en dioxano (1 ml), se trató con HCl 4 M en dioxano (1,35 ml, 5,4 mmoles) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se separó mediante filtración y se lavó con éter dietílico, proporcionando 74 mg de sólido blanco. MS (ISP): 366,1 ([M+H]⁺).

30

Ejemplo 292

Hidrocloruro de (RS)-1-(4-clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea

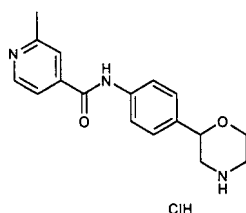
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 291, utilizando isocianato de 4-clorofenilo (CAS nº 104-12-1) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS nº 1548-13-6). Sólido marrón pálido. MS (ISP): 332,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 293**Hidrocloruro de (RS)-1-(4-(morfolín-2-il)fenil)-3-p-tolilurea**

10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 291, utilizando isocianato de p-tolilo (CAS nº 374675-64-6) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS nº 1548-13-6). Sólido blanco. MS (ISP): 312,1 ([M+H]⁺).

15

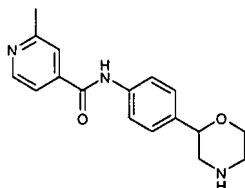
Ejemplo 294**Hidrocloruro de (RS)-2-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-metilisonicotínico (CAS nº 4021-11-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido amarillo pálido. MS (ISP): 298,4 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 295

Hidrocloreuro de (RS)-2,6-dimetil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida

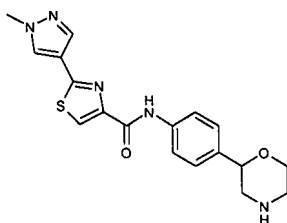


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2,6-dimetilisonicotínico (CAS nº 54221-93-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido amarillo. MS (ISP): 312,4 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 296

Hidrocloreuro de (RS)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)tiazol-4-carboxamida

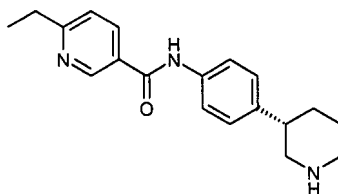


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxílico (CAS nº 1152605-07-6) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanco. MS (ISP): 370,2 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 297

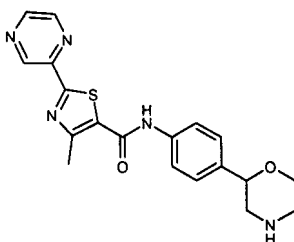
Hidrocloreuro de (S)-6-etil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 3-(4-aminofenil)piperidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 150a) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo y ácido 6-etilnicotínico (CAS nº 802828-81-5) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico. Sólido blanco. MS (ISP): 310,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 298

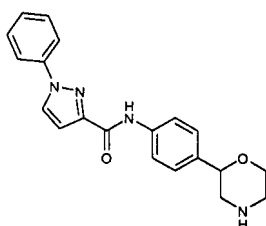
Hidrocloruro de (RS)-4-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-2-(pirazín-2-il)tiazol-5-carboxamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 4-metil-2-(pirazín-2-il)tiazol-5-carboxílico (CAS nº 216959-92-1) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido amarillo. MS (ISP): 382,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 299

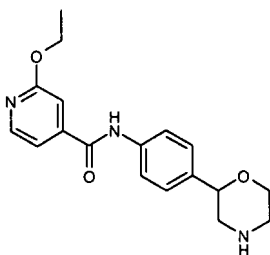
Hidrocloruro de (RS)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (CAS nº 4747-46-0) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido blanquecino. MS (ISP): 349,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 300

Hidrocloruro de (RS)-2-etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida

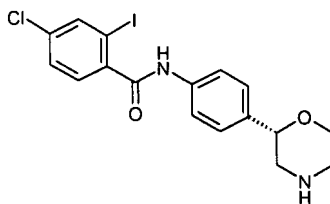


10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS nº 1002726-96-6) en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 2-etoxiisonicotínico (CAS nº 91940-86-2) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico, y HBTU en lugar de TBTU (17 horas a temperatura ambiente). Sólido amarillo pálido. MS (ISP): 328,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 301

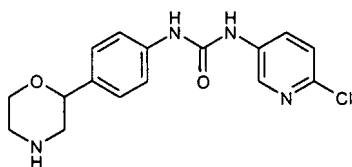
Hidrocloruro de (S)-4-cloro-2-yodo-N-(4-(morfolín-2-il)-fenil)-benzamida



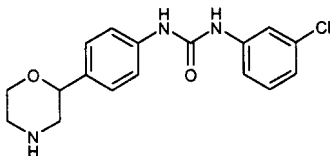
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 141, utilizando 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 208b) en lugar de 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo y 4-cloro-2-yodo-benzamida (CAS nº 942319-20-2) en lugar de amida de ácido 5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico. Sólido blanco. MS (ISP): 445,0 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 443,0 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

25

Ejemplo 302**Hidrocloreto de (R)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea**

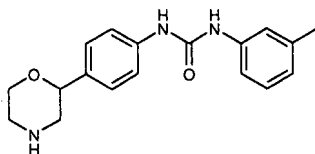
Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 291, utilizando 2-cloro-5-isocianatopiridina (CAS nº 125117-96-6) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS nº 1548-13-6). Sólido naranja. MS (ISP): 333,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 303**Hidrocloreto de (RS)-1-(3-clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea**

10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 291, utilizando isocianato de 3-clorofenilo (CAS nº 2909-38-8) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS nº 1548-13-6). Sólido gris pálido. MS (ISP): 332,1 ([M+H]⁺).

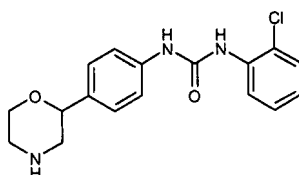
15

Ejemplo 304**Hidrocloreto de (RS)-1-(4-(morfolín-2-il)fenil)-3-m-tolilurea**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 291, utilizando isocianato de m-tolilo (CAS nº 621-29-4) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS nº 1548-13-6). Sólido gris pálido. MS (ISP): 312,4 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 305**Hidrocloreto de (RS)-1-(2-clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea**

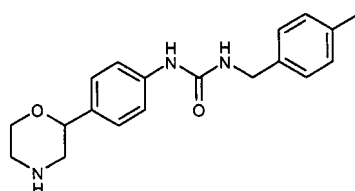


Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 291, utilizando isocianato de 2-clorofenilo (CAS nº 3320-83-0) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS nº 1548-13-6). Sólido gris pálido. MS (ISP): 332,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 306

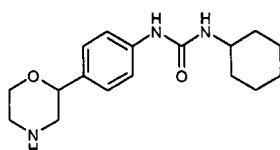
Hidrocloruro de (RS)-1-(4-metilbencil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea



- 10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 291, utilizando isocianato de 4-metilbencilo (CAS nº 56651-57-1) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS nº 1548-13-6). Sólido marrón pálido. MS (ISP): 326,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 307

- 15 » Hidrocloruro de (RS)-1-ciclohexil-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea



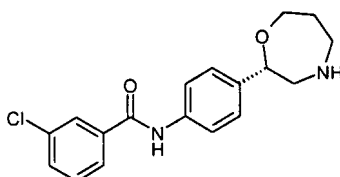
«

- Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 291, utilizando isocianato de ciclohexilo (CAS nº 3173-53-3) en lugar de isocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (CAS nº 1548-13-6). Sólido blanquecino. MS (ISP): 304,3 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 308

Hidrocloruro de (S)-N-(4-(1,4-oxazepán-2-il)fenil)-3-clorobenzamida



a) (S)-3-(2-Hidroxi-2-(4-nitrofenil)etilamino)propán-1-ol

Se mezcló (S)-2-(4-nitrofenil)oxirano (5 g, 30,3 mmoles, CAS nº 78038-42-3) con isopropanol (2,33 ml) y se añadió 3-aminopropán-1-ol (2,27 g, 2,3 ml, 30,3 mmoles). La suspensión amarilla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se refrescó mediante la adición de 150 ml de solución hipersalina. Se añadió una mezcla diclorometano y metanol (9:1, 200 ml), se separó la capa orgánica y se extrajo dos veces la fase acuosa con diclorometano/metanol (9:1). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó, proporcionando un sólido marrón que se recrystalizó a partir de acetato de etilo/heptano/TBME, rindiendo (S)-3-(2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etilamino)propán-1-ol (2,74 g, 38%) en forma de sólido amarillo pálido. MS (ISP): 241,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) 2-Hidroxi-2-(4-nitrofenil)etil(3-hidroxipropil)carbamato de (S)-terc-butilo

Se suspendió (S)-3-(2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etilamino)propán-1-ol (2,4 g, 10 mmoles) en 8 ml de diclorometano. Se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,18 g, 10 mmoles) en 5 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua, la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó. El sólido se agitó en una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se separó mediante filtración, rindiendo 2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etil(3-hidroxipropil)carbamato de (S)-terc-butilo (2,1 g, 62%) en forma de sólido amarillo pálido. MS (ISP): 241,3 (100%, $[\text{M}-\text{BOC}+\text{H}]^+$), 341,1 (20%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

c) 2-(4-Nitrofenil)-1,4-oxazepán-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se disolvió 2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)etil(3-hidroxipropil)carbamato de (S)-terc-butilo (2 g, 5,88 mmoles) en TBME (8,2 ml) y se añadió trifenilfosfina (1,85 g, 7,05 mmoles). Se obtuvo una suspensión blanca espesa. Se añadió lentamente diazodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 1,52 g, 1,46 ml, 7,05 mmoles) (se disolvieron los sólidos) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El sólido blanco formado

durante la reacción se filtró y se evaporó el filtrado. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, heptano/acetato de etilo, gradiente de 90:10 a 80:20), proporcionando 2-(4-nitrofenil)-1,4-oxazepán-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (369 mg, 20%) en forma de aceite amarillo pálido, que se utilizó directamente para la
5 etapa siguiente.

d) 2-(4-Aminofenil)-1,4-oxazepán-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se disolvió 2-(4-nitrofenil)-1,4-oxazepán-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,36 g, 1,12 mmoles) en metanol (4 ml) y se añadió paladio sobre carbono (al 10%, 35,7 mg, 33,5
10 μ moles). Tras la evacuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 45 minutos. Se separó el catalizador mediante filtración y el filtrado se evaporó, proporcionando 2-(4-aminofenil)-1,4-oxazepán-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (288 mg, 88%) en forma de aceite amarillo pálido. MS (ISP): 193,3 (100%, [M-BOC+H]⁺), 293,3 (3%, [M+H]⁺).

15

e) 2-(4-(3-Clorobenzamido)fenil)-1,4-oxazepán-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se reunieron 2-(4-aminofenil)-1,4-oxazepán-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (106 mg, 0,36 mmoles), ácido 3-clorobenzoico (74 mg, 0,47 mmoles), N-metilmorfolina (110 mg, 120 μ l, 1,09 mmoles) y HBTU (206 mg, 0,544
20 mmoles) con tetrahidrofurano (5 ml), proporcionando una suspensión amarillo pálido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La suspensión de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂; gradiente:
25 heptano/EtOAc), proporcionando 2-(4-(3-(clorobenzamido)fenil)-1,4-oxazepán-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (143 mg, 92%) en forma de una goma marrón pálido. MS (ISP): 431,3 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 433,3 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

f) Hidrocloruro de (S)-N-(4-(1,4-oxazepán-2-il)fenil)-3-clorobenzamida

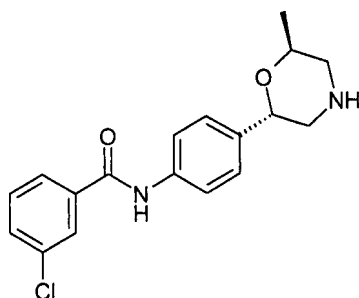
30 Se disolvió 2-(4-(3-clorobenzamido)fenil)-1,4-oxazepán-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,14 g, 0,325 mmoles) en dioxano (5 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 1,22 ml, 4,87 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en etanol. Tras la sonicación y el

calentamiento, se obtuvo una suspensión amarillo pálido. Se filtró el sólido y se secó al vacío a 60°C, proporcionando hidrocloreto de (S)-N-(4-(1,4-oxazepán-2-il)fenil)-3-clorobenzamida (119 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ISP): 331,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 333,3 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

5

Ejemplo 309

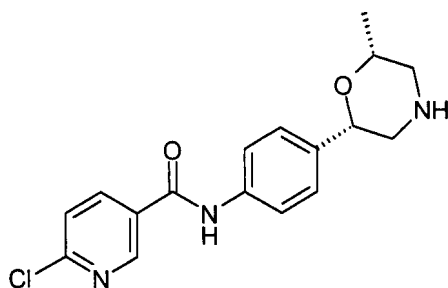
Hidrocloreto de 3-cloro-N-(4-((2S,6S)-6-metilmorfolín-2-il)fenil)benzamida



- 10 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 308, utilizando (R)-1-aminopropan-2-ol en lugar de 3-aminopropanol en la etapa a). Sólido blanquecino. MS (ISP): 331,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 333,3 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 310

Hidrocloreto de 6-cloro-N-(4-((2S,6R)-6-metilmorfolín-2-il)fenil)nicotinamida

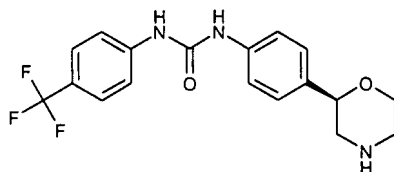


15

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 308, utilizando (S)-1-aminopropan-2-ol en lugar de 3-aminopropanol en la etapa a). Sólido blanquecino. MS (ISP): 332,2 ($[^{37}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$), 334,3 ($[^{35}\text{Cl}]\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 311

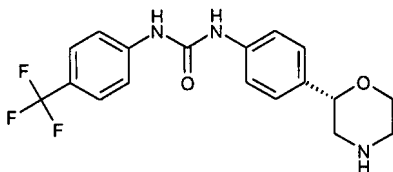
- 20 **Hidrocloreto de (R)-1-(4-(morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea**



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 291, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 207, etapas a-d) en lugar de 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS n° 1002726-96-6). Sólido blanquecino. MS (ISP): 366,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 312

Hidrocloreto de (S)-1-(4-(morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



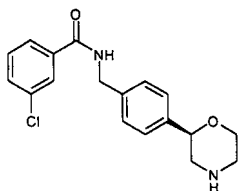
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 291, utilizando 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado en el Ejemplo 208, etapas a-d) en lugar de 2-(4-aminofenil)morfolín-4-carboxilato de (RS)-terc-butilo (CAS n° 1002726-96-6). Sólido blanquecino. MS (ISP): 366,1 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 313

Hidrocloreto de (R)-3-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)benzamida



a) 2-(4-formilfenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo

20 Se enfrió a -74°C 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (342 mg, 1 mmol, Ejemplo 207, etapa b) en THF (3 ml) y se trató gota a gota con n-BuLi (0,938 ml, 1,5 mmoles, solución 1,6 M en hexano) y se agitó durante 30 minutos a -74°C. Se añadió DMF (0,5 ml, 1 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 horas a -74°C y después se dejó que se calentase hasta -10°C. A continuación, la mezcla se refrescó
25 con solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 ml) y agua (2 ml) y la mezcla

resultante se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (20 g de gel de sílice SILICYCLE, heptano/acetato de etilo 4:1), conduciendo a 160 mg de sólido blanquecino. MS (ISP):
5 292,3 ([M+H]⁺).

b) 2-(4-((hidroxiimino)metil)fenil)morfolín-4-carboxilato de (R,E)-terc-butilo:

Se disolvió 2-(4-formilfenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (155 mg, 0,532 mmoles) en etanol (0,9 ml). Se añadieron tamices moleculares de 0,3 nm seguido de
10 hidrocloreuro de hidroxilamina (74 mg, 1,06 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se levó con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, conduciendo a 159 mg de sólido blanquecino que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15

c) 2-(4-aminometil)fenil-morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo

Se disolvió 2-(4-((hidroxiimino)metil)fenil)morfolín-4-carboxilato de (R,E)-terc-butilo (138 mg, 0,45 mmoles) en metanol (8,2 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C al 5% (41 mg) durante 1 hora. La mezcla de reacción se separó mediante filtración y se concentró al
20 vacío, se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con solución acuosa 0,5 M de HCl (2x1,2 ml). Las capas acuosas agrupadas se basificaron con solución acuosa 1 M de NaOH a pH 10 y se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, rindiendo 63 mg de un aceite incoloro. MS (ISP): 293,2 ([M+H]⁺).

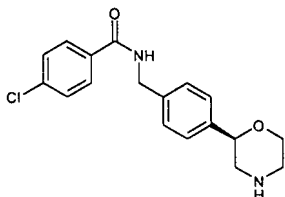
25

d) Hidrocloreuro de (R)-3-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)benzamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-aminometil)fenil)morfolín-4-carboxilato de (R)-terc-butilo en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 3-clorobenzoico (CAS nº
30 535-80-8) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico y HBTU en lugar de TBTU a 60°C (17 horas) en DMF en lugar de THF. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 331,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 314

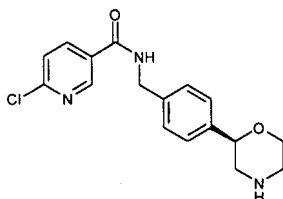
Hidrocloreuro de (R)-4-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 313, utilizando ácido 4-clorobenzoico (CAS nº 74-11-3) en lugar de ácido 3-clorobenzoico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 331,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 315

Hidrocloreuro de (R)-6-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida



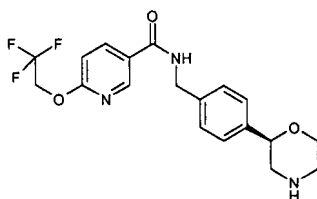
10

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 313, utilizando ácido 6-cloronicotínico (CAS nº 5326-23-8) en lugar de ácido 3-clorobenzoico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 332,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 316

15

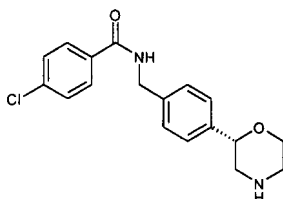
Hidrocloreuro de (R)-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 313, utilizando ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (CAS nº 159783-29-6) en lugar de ácido 3-clorobenzoico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 396,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 317

Hidrocloreuro de (S)-4-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)benzamida



Etapa a) 2-(4-formilfenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se enfrió a -74°C 2-(4-bromofenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (5 g, 14,6 mmoles, Ejemplo 208b) en THF (40 ml) y se trató gota a gota con n-BuLi (13,7 ml, 21,9 mmoles, solución 1,6 M en hexano) y se agitó durante 30 minutos a -74°C . Se añadió DMF (7,3 ml, 14,6 mmoles) gota a gota (15 minutos) y la mezcla se agitó durante 2 horas a -74°C y después se dejó que se calentase hasta -10°C . A continuación, la mezcla se refrescó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml) y agua (30 ml) y la mezcla resultante se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, conduciendo a 4,7 gramos de producto crudo. MS (ISP): 292,3 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$).

b) 2-(4-((hidroxiimino)metil)fenil)morfolín-4-carboxilato de (S,E)-terc-butilo:

Se disolvió 2-(4-formilfenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (2,2 g, 7,55 mmoles) en etanol (13 ml). Se añadieron tamices moleculares (0,3 nm) seguido de hidrocloreuro de hidroxilamina (1,05, 15,1 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se levó con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, conduciendo a 1,72 g de sólido blanquecino que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ISP): 207,2 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}\text{-BOC}$).

c) 2-(4-aminometil)fenil-morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se disolvió 2-(4-((hidroxiimino)metil)fenil)morfolín-4-carboxilato de (S,E)-terc-butilo (1,63 g, 5,32 mmoles) en metanol (25 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C al 5% (543 mg, 0,255 mmoles) durante 1 hora. La mezcla de reacción se separó mediante filtración y se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con solución acuosa 0,5 M de HCl (2 x 10 ml). Las capas acuosas agrupadas se basificaron con solución

acuosa 1 M de NaOH a pH 10 y se extrajeron dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, rindiendo 991 mg de un aceite viscoso amarillo pálido. MS (ISP): 293,2 ([M+H]⁺).

5

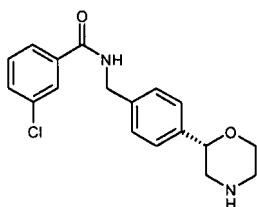
d) Hidrocloruro de (S)-4-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)benzamida

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 29, utilizando 2-(4-(aminometil)fenil)morfolín-4-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de 3-(4-aminofenil)pirrolidín-1-carboxilato de (RS)-terc-butilo, ácido 4-clorobenzoico (CAS n° 74-11-3) en lugar de ácido (R)-2-fenilpropiónico y HBTU en lugar de TBTU a 60°C (4 horas) en DMF en lugar de THF. Sólido blanco. MS (ISP): 331,2 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 318

Hidrocloruro de (S)-3-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)benzamida

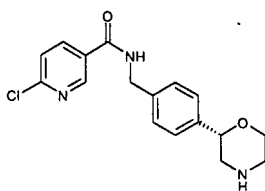


15

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 317, utilizando ácido 3-clorobenzoico (CAS n° 535-80-8) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 331,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 319

Hidrocloruro de (S)-6-cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida



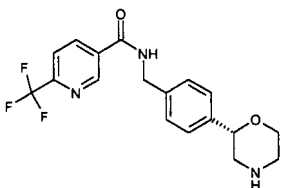
20

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 317, utilizando ácido 6-cloronicotínico (CAS n° 5326-23-8) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 332,1 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 320

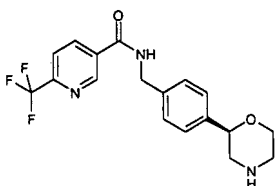
Hidrocloruro de (S)-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)-6-(trifluorometil)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 317, utilizando ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (CAS nº 158063-66-2) en lugar de ácido 4-clorobenzoico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 366,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 321

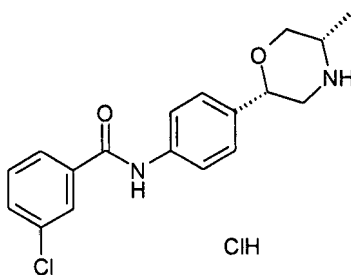
Hidrocloruro de (R)-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)-6-(trifluorometil)nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 313, utilizando ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (CAS nº 158063-66-2) en lugar de ácido 3-clorobenzoico. Sólido amorfo incoloro. MS (ISP): 366,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 322

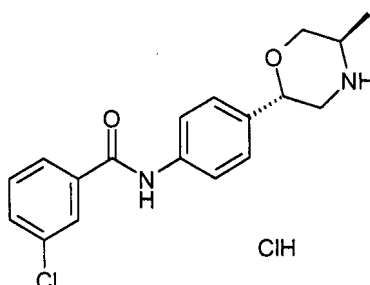
Hidrocloruro de 3-cloro-N-(4-((2S,5S)-5-metilmorfolín-2-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 308, utilizando (S)-2-aminopropanol en lugar de 3-aminopropanol en la etapa a). Sólido blanquecino. MS (ISP): 331,2 ([³⁷Cl]M+H)⁺, 333,3 ([³⁵Cl]M+H)⁺.

Ejemplo 323

Hidrocloruro de 3-cloro-N-(4-((2S,5R)-5-metilmorfolín-2-il)fenil)benzamida



Se obtuvo el compuesto del título análogamente al Ejemplo 308, utilizando (R)-2-aminopropanol en lugar de 3-aminopropanol en la etapa a). Sólido blanquecino. MS (ISP): 331,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 333,4 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Los compuestos de fórmula I y las sales de adición farmacéuticamente utilizables de los mismos presentan propiedades farmacológicas valiosas. Concretamente se ha encontrado que los compuestos de la presente invención presentan una buena afinidad para los receptores asociados a rastros de amina (TAARs), especialmente a TAAR1.

10

Los compuestos se investigaron según el ensayo proporcionado posteriormente en la presente memoria.

Materiales y métodos

15 Construcción de plásmidos de expresión de TAAR y líneas celulares establemente transfectadas

Para la construcción de los plásmidos de expresión, las secuencias codificantes de TAAR1 humano, de rata y de ratón se amplificaron a partir de ADN genómico, esencialmente tal como describen Lindemann *et al.* [14]. Se utilizó el sistema de PCR Expand High Fidelity (Roche Diagnostics) con Mg^{2+} 1,5 mM y los productos de PCR purificados se clonaron en el vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los productos de PCR se subclonaron en el vector pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California), y se verificaron las secuencias de los vectores de expresión antes de la introducción en las líneas celulares.

20

Se cultivaron células HEK293 (ATCC nº CRL-1573) esencialmente tal como describen Lindemann *et al.* (2005). Para la generación de líneas celulares establemente transfectadas, se transfectaron células HEK293 con plásmidos de expresión

25

pIRESneo2 que contienen secuencias codificantes de TAAR (indicadas anteriormente) con Lipofectamina 2000 (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante, y 24 horas después de la transfección, se suplementó el medio de cultivo con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Tras un periodo de cultivo de aproximadamente 10 días, los clones se aislaron, se expandieron y se sometieron a ensayo para su sensibilidad a restos de aminas (todos los compuestos se obtuvieron de Sigma) utilizando el sistema de inmunoensayo enzimático (EIA) cAMP Biotrak (Amersham) siguiendo el procedimiento de EIA sin acetilación proporcionado por el fabricante. Para todos los estudios posteriores se utilizaron líneas celulares monoclonales que mostraban una EC₅₀ estable durante un periodo de cultivo de 15 pases.

Ensayo de unión de radioligando en TAAR1 de rata

Preparación de membranas y unión de ligandos radioactivos

Se mantuvieron a 37°C y 5% de CO₂ en medio DMEM rico en glucosa que contenía suero de feto bovino (al 10%, inactivado por calor durante 30 minutos a 56°C), penicilina/estreptomicina (1%) y 375 µg/ml de geneticina (Gibco), células HEK-293 que expresaban establemente TAAR1 de rata. Las células se liberaron de los matraces de cultivo utilizando tripsina/EDTA, se recolectaron, se lavaron dos veces con PBS helado (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺), se peletizaron a 1.000 rpm durante 5 minutos a 4°C, se congelaron y se almacenaron a -80°C. Los pellets congelados se suspendieron en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 10 mM, y se homogenizaron con un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14.000 rpm durante 20 segundos. El homogenado se centrifugó a 48.000xg durante 30 minutos a 4°C. Posteriormente, se separó el sobrenadante y se descartó, y el pellet se resuspendió en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 0,1 mM utilizando el Polytron (20 segundos a 14.000 rpm). Este procedimiento se repitió y se resuspendió el pellet final en HEPES-NaOH que contenía EDTA 0,1 mM y se homogeneizó utilizando el Polytron. Típicamente, se almacenaron alícuotas de 2 ml de partes membranales a -80°C. Con cada nuevo lote de membranas, se determinó la constante de disociación (K_d) mediante una curva de saturación. Se utilizó el ligando radioactivo de TAAR1, ³[H]-(S)-4-[(etil-fenil-amino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (descrito en la patente WO n° 2008/098857) a una concentración igual al valor de K_d calculado, que habitualmente era de aproximadamente 2,3 nM, resultando en la unión de aproximadamente 0,2% del

ligando radioactivo y una unión específica que representaba aproximadamente 85% de la unión total. Se definió la unión no específica como la cantidad de $^3\text{[H]}-(\text{S})-4-[(\text{etil-fenil-amino})-\text{metil}]-4,5\text{-dihidro-oxazol-2-ilamina}$ unida en presencia de ligando no marcado $10\text{ }\mu\text{M}$. Todos los compuestos se sometieron a ensayo en un amplio rango de concentraciones (10 pM a $10\text{ }\mu\text{M}$) por duplicado. Los compuestos de ensayo ($20\text{ }\mu\text{l/pocillo}$) se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos (TreffLab) y se añadieron $180\text{ }\mu\text{l}$ de HEPES-NaOH (20 mM , $\text{pH } 7,4$) que contenía MgCl_2 (10 mM) y CaCl_2 (2 mM) (tampón de unión), $300\text{ }\mu\text{l}$ del ligando radioactivo $^3\text{[H]}-(\text{S})-4-[(\text{etil-fenil-amino})-\text{metil}]-4,5\text{-dihidro-oxazol-2-ilamina}$ a una concentración de $3,3\text{ x Kd}$ en nM y $500\text{ }\mu\text{l}$ de las membranas (resuspendidos a una concentración de $50\text{ }\mu\text{g}$ de proteína por ml). Las placas de 96 pocillos profundos se incubaron durante 1 hora a 4°C . Las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de fibra de vidrio GF/C (Perkin Elmer) presumergidos durante 1 hora en polietilenimina (al $0,3\%$) y se lavaron 3 veces con 1 ml de tampón de unión frío. Tras la adición de $45\text{ }\mu\text{l}$ de Microscint 40 (Perkin Elmer), se selló la placa Unifilter-96 y tras 1 hora, se contó la radioactividad utilizando un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

Ensayo de unión de ligandos radioactivos en TAAR1 de ratón

Preparación de membranas y unión de ligandos radioactivos

Se mantuvieron a 37°C y 5% de CO_2 en medio DMEM rico en glucosa que contenía suero de feto bovino (al 10% , inactivado por calor durante 30 minutos a 56°C), penicilina/estreptomicina (1%) y $375\text{ }\mu\text{g/ml}$ de geneticina (Gibco), células HEK-293 que expresaban establemente TAAR1 de rata. Las células se liberaron de los matraces de cultivo utilizando tripsina/EDTA, se recolectaron, se lavaron dos veces con PBS helado (sin Ca^{2+} ni Mg^{2+}), se peletizaron a 1.000 rpm durante 5 minutos a 4°C , se congelaron y se almacenaron a -80°C . Los pellets congelados se suspendieron en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM , $\text{pH } 7,4$) que contenía EDTA 10 mM , y se homogenizaron con un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14.000 rpm durante 20 segundos. El homogenado se centrifugó a 48.000xg durante 30 minutos a 4°C . Posteriormente, se separó el sobrenadante y se descartó, y el pellet se resuspendió en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM , $\text{pH } 7,4$) que contenía EDTA $0,1\text{ mM}$ utilizando el Polytron (20 segundos a 14.000 rpm). Este procedimiento se repitió y se resuspendió el pellet final en HEPES-NaOH que contenía EDTA $0,1\text{ mM}$ y se homogeneizó utilizando el Polytron. Típicamente, se

almacenaron alícuotas de 2 ml de partes membranales a -80°C. Con cada nuevo lote de membranas, se determinó la constante de disociación (Kd) mediante una curva de saturación. Se utilizó el ligando radioactivo de TAAR1, ³[H]-(S)-4-[(etil-fenil-amino)metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (descrito en la patente WO nº 2008/098857) a una concentración igual al valor de Kd calculado, que habitualmente era de aproximadamente 0,7 nM, resultando en la unión de aproximadamente 0,5% del ligando radioactivo y una unión específica que representaba aproximadamente 70% de la unión total. Se definió la unión no específica como la cantidad de ³[H]-(S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina unida en presencia de 10 µM de ligando no marcado. Todos los compuestos se sometieron a ensayo en un amplio rango de concentraciones (10 pM a 10 µM) por duplicado. Los compuestos de ensayo (20 µl/pocillo) se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos (TreffLab) y se añadieron 180 µl de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ (2 mM) (tampón de unión), 300 µl del ligando radioactivo ³[H]-(S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina a una concentración de 3,3 x Kd en nM y 500 µl de las membranas (resuspendidos a una concentración de 60 µg de proteína por ml). Las placas de 96 pocillos profundos se incubaron durante 1 hora a 4°C. Las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de fibra de vidrio GF/C (Perkin Elmer) presumergidos durante 1 hora en polietilenimina (al 0,3%) y se lavaron 3 veces con 1 ml de tampón de unión frío. Tras la adición de 45 µl de Microscint 40 (Perkin Elmer), se selló la placa Unifilter-96 y tras 1 hora, se contó la radioactividad utilizando un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

Los compuestos preferentes muestran un valor de Ki (µM) en el ratón o la rata de TAAR1 en el rango de <0,01 µM, tal como se muestra en la Tabla a continuación.

Ejemplo	Ki (µM) ratón/rat a	Ejemplo	Ki (µM) ratón/rat a	Ejempl o	Ki (µM) ratón/rat a
1	0,0056/ 0,0072	109	0,0017/ 0,0176	216	0,0176/ 0,0012
2	0,0006/ 0,001	110	0,0021/ 0,0375	217	0,3346/ 0,0941
3	0,0013/ 0,0016	111	0,0349/ 0,0382	218	0,0872/ 0,0087
4	0,0189/	112	0,2107/	219	0,0059/

	0,0837		0,0018		0,0031
5	0,0015/ 0,0027	113	0,0095/ 0,004	220	0,0435/ 0,0024
6	0,0032/ 0,0295	114	0,0836/ 0,0074	221	0,005/ 0,0037
7	0,0028/ 0,0036	115	0,3199/ 0,0118	222	0,0037/ 0,0033
8	0,0015/ 0,0044	116	0,0608/ 0,0014	223	0,0016/ 0,0018
9	-/ 1,1128	117	0,0531/ 0,0029	224	0,051/ 0,0029
10	-/ 0,3092	118	0,1305/ 0,0081	225	0,0189/ 0,0006
11	0,0065/ 0,0315	119	0,0365/ 0,0018	226	0,0555/ 0,001
12	-/ 0,2899	120	0,0004/ 0,0013	227	0,1773/ 0,0012
13	0,008/ 0,0995	121	0,0005/ 0,0004	228	0,1992/ 0,0608
14	-/ 0,6449	122	0,0003/ 0,0011	229	0,0218/ 0,0019
15	0,0021/ 0,0081	123	0,0014/ 0,0022	230	0,0997/ 0,0016
16	0,0007/ 0,0043	124	0,0013/ 0,0036	231	0,0043/ 0,0014
17	0,0083/ 0,0363	125	0,0003/ 0,0007	232	0,1499/ 0,0317
18	0,0011/ 0,0036	126	0,0019/ 0,0022	233	0,0008/ 0,0014
19	0,0035/ 0,0189	127	0,0006/ 0,002	234	0,0217/ 0,001
20	0,0005/ 0,0077	128	0,0003/ 0,0003	235	0,0334/ 0,0006
21	-/ 0,3591	129	0,004/ 0,0062	236	0,2143/ 0,0014
22	0,5263/ 2,3697	130	0,0017/ 0,0169	237	0,0677/ 0,0008
23	0,0022/ 0,0025	131	0,0208/ 0,0219	238	1,1185/ 0,0056
24	0,0164/ 0,0497	132	9,9919/ 0,1406	239	0,0396/ 0,0085
25	0,3195/ 0,0758	133	1,5228/ 0,0174	240	0,0146/ 0,0009
26	0,0112/ 0,0279	134	2,0573/ 0,1057	241	1,5546/ 0,116
27	0,0013/ 0,0015	134	2,0573/ 0,1057	242	0,037/ 0,0089
28	0,4336/ 0,4733	135	1,2658/ 0,0134	243	2,1198/ 0,0062

29	0,1024/ 0,0501	136	0,1529/ 0,0008	244	0,2679/ 0,0049
30	0,053/ 0,0722	137	0,0062/ 0,0015	245	0,0649/ 0,0063
31	0,0017/ 0,0613	138	0,035/ 0,0059	246	0,0151/ 0,0012
32	0,0005/ 0,0858	139	0,0158/ 0,0051	247	-/ 0,0677
33	0,0006/ 0,0545	140	0,2452/ 0,0358	248	0,1884/ 0,0143
34	0,0269/ 0,2136	141	0,0201/ 0,0024	249	0,0025/ 0,0024
35	0,0103/ 0,078	142	0,0126/ 0,0004	250	0,2879/ 0,0056
36	-/ 0,3239	143	0,0054/ 0,0006	251	0,4798/ 0,0054
37	0,0556/ 0,0114	144	0,0188/ 0,0011	252	0,0783/ 0,0044
38	0,0407/ 0,0606	145	0,0227/ 0,0013	253	0,3599/ 0,0035
39	0,0007/ 0,0139	146	0,0268/ 0,001	254	2,8174/ 0,7255
40	-/ 0,5218	147	0,001/ -	255	5,1005/ 0,4278
41	-/ 2,9809	148	0,0393/ 0,0049	256	1,166/ 0,012
42	0,0033/ 0,0354	149	0,0011/ 0,001	257	0,7857/ 0,004
43	0,0041/ 0,0242	150	0,002/ 0,0004	258	0,0225/ 0,0062
44	0,0013/ 0,0022	151	0,011/ 0,0008	259	0,044/ 0,0009
45	0,0131/ 0,0077	152	0,0086/ 0,0003	260	0,016/ 0,0012
46	0,0011/ 0,0011	153	0,0715/ 0,0005	261	0,0027/ 0,0015
47	0,0019/ 0,0048	154	0,0082/ 0,0002	262	0,0052/ 0,0013
48	-/ 0,6132	155	0,0107/ 0,0009	263	0,0152/ 0,0011
49	-/ 1,6848	156	0,1528 / 0,002	264	0,2974/ 0,0143
50	-/ 0,1217	157	0,1418/ 0,0007	265	0,0209/ 0,0059
51	-/ 0,0985	158	0,0326/ 0,0014	266	0,0163/ 0,0012
52	0,0017/ 0,0109	159	6,3782/ 0,6298	267	0,0476/ 0,0011
53	0,0016/	160	0,0851/	268	0,002/

	0,0053		0,0046		0,0024
54	0,0021/ 0,0152	161	0,0403/ 0,0101	269	0,0099/ 0,003
55	0,0048/ 0,0745	162	0,2312/ 0,0092	270	0,0049/ 0,0045
56	0,0008/ 0,0018	163	0,0573/ 0,0121	271	0,0067/ 0,004
57	0,0055/ 0,0005	164	0,0871/ 0,0121	272	0,0214/ 0,0169
58	0,0007/ 0,0022	165	0,1256/ 0,0411	273	0,0343/ 0,008
59	0,0256/ 0,0014	166	0,3936/ 0,0212	274	2,5115/ 0,0174
60	2,826/ 0,0457	167	0,0271/ 0,0048	275	0,0082/ 0,0036
61	0,0172/ 0,0033	168	0,6078/ 0,0026	276	0,0558/ 0,0008
62	0,0278/ 0,0046	169	0,0607/ 0,0027	277	0,0472/ 0,0036
63	0,0837/ 0,1743	170	0,234/ 0,0158	278	0,8286/ 0,0118
64	0,1241/ 0,0215	171	0,1978/ 0,0101	279	0,1463/ 0,0044
65	0,1249/ 0,3523	172	0,1126/ 0,0077	280	0,0172/ 0,0069
66	0,137/ 0,6447	173	0,8235/ 0,0218	281	0,0128/ 0,0014
67	0,4987/ 0,0555	174	0,437/ 0,0159	282	0,2429/ 0,0048
68	0,1466/ 0,102	175	0,0473/ 0,0027	283	0,006/ 0,0059
69	0,0048/ 0,023	176	0,0253/ 0,001	284	0,0128/ 0,005
70	0,0097/ 0,0935	177	0,1143/ 0,0067	285	0,0082/ 0,005
71	-/ 0,0121	178	0,0032/ 0,002	286	0,0222/ 0,0044
72	0,5073/ 0,1072	179	0,0008/ 0,0022	287	-/ 0,3789
73	0,0056/ 0,0257	180	0,0507/ 0,0131	288	0,0278/ 0,0075
74	0,0049/ 0,0672	181	0,0663/ -	289	0,1433/ 0,0027
75	0,0255/ 1,4768	182	0,0253/ 0,0025	290	0,0608/ 0,3236
76	0,1363/ 0,2958	183	0,0526/ -	291	0,0012/ 0,0017
77	0,0017/ 0,0238	184	0,1529/ -	292	0,001/ 0,001

78	0,0067/ 0,0466	185	0,0333/ 0,0026	293	0,0074/ 0,0014
79	0,0075/ 0,0924	186	0,0486/ 0,0027	294	1,1756/ 0,0226
80	0,0035/ 0,7418	187	-/ 0,0123	295	0,2349/ 1,1968
81	0,0227/ 0,0124	188	0,1384/ 0,0055	296	0,0645/ 0,0847
82	0,7131/ 1,7688	189	0,0343/ 0,0016	297	0,018/ 0,0044
83	0,002/ 0,012	190	0,0501/ 0,0021	298	0,0506/ 0,0143
84	0,008/ 0,0381	191	0,011/ 0,0074	299	0,0022/ 0,0014
85	0,0041/ 0,0205	192	0,0052/ 0,0113	300	0,0726/ 0,002
86	0,0051/ 0,1156	193	0,0406/ 0,0034	301	0,0509/ 0,007
87	0,0051/ 0,017	194	0,0982/ 0,005	302	0,0574/ 0,0056
88	0,0052/ 0,1016	195	0,0135/ 0,0022	303	0,002/ 0,0005
89	0,0059/ 0,006	196	0,0524/ 0,001	304	0,0071/ 0,0012
90	0,0192/ 0,0101	197	0,0177/ 0,0016	305	0,0266/ 0,0038
91	0,0039/ 0,0223	198	0,0147/ 0,0028	306	0,0266/ 0,0038
92	0,0238/ 0,0238	199	1,1582/ 0,2381	307	0,0778/ 0,0305
93	0,04/ 0,1729	200	0,0039/ 0,0022	308	0,2868/ 0,0018
94	0,0601/ 0,3787	201	0,1133/ 0,0022	309	0,1159/ 0,0023
95	0,0385/ 0,3216	202	0,0087/ 0,0015	310	0,0476/ 0,0108
96	0,0016/ 0,0067	203	0,0603/ 0,0014	311	0,0005/ 0,0014
97	0,0038/ 0,0193	204	0,005/ 0,0043	312	0,0007/ 0,0011
98	0,0041/ 0,0114	205	0,0034/ 0,0035	313	0,547/ 0,0154
99	0,013/ 0,0501	206	0,0026/ 0,0011	314	1,8855/ 0,0062
100	0,0036/ 0,0308	207	0,0525/ 0,0042	315	1,3506/ 0,009
101	0,002/ 0,0263	208	0,0762/ 0,0044	316	0,2726/ 0,0121
102	0,0108/	209	0,0078/	317	-/

	0,0894		0,0016		0,0226
103	0,7047/ 0,0646	210	0,0436/ 0,0062	318	12909/ 0,0312
104	0,0454/ 0,0276	211	0,004/ 0,0009	319	-/ 0,0206
105	0,0296/ 0,0135	212	2,4986/ 0,2958	320	-/ 0,0249
106	0,0248/ 1,4273	213	0,0012/ 0,001	321	1,3138/ 0,026
107	0,0027/ 0,0445	214	0,0057/ 0,0016	322	0,0188/ 0,0017
108	0,0046/ 0,0081	215	2,8201/ 2,3101	323	0,0592/ 0,0013

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede llevarse a cabo rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. La lactosa, el almidón de maíz o los derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales, y similares, pueden utilizarse, por ejemplo, como dichos portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, habitualmente no resulta necesario ningún portador en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes

enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, al igual que un procedimiento para su producción, que comprende la introducción de uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, otra u otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica conjuntamente con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferentes según la presente invención son aquellas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD).

La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente deberá ajustarse a las necesidades individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1.000 mg al día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas y, además, el límite superior también puede superarse en el caso de que se encuentre indicado.

Formulación de tableta (granulación húmeda)

Ítem	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500
25					
	mg				
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
30	4. Celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5. Estearato de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de preparación

- 5
1.

Mezclar los ítems 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2.

Secar los gránulos a 50°C.Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4.

Añadir el ítem 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Formulación de cápsula

Ítem	Ingredientes	<u>mg/cápsula</u>			
		5mg	25mg	100mg	
10	500mg				
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
15	4. Talco	10	15	10	25
	5. Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimiento de preparación

- 20
1.

Mezclar los ítems 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2.

Añadir los ítems 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3.

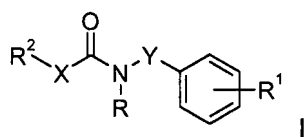
Rellenar una cápsula adecuada.

200

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
INDICADAS EN EL
REPORTE
PRELIMINAR
INTERNACIONAL
SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



en la que:

- 5 R es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,
 R¹ es -(CH₂)_n-(O)_o-heterocicloalquilo, en el que el grupo heterocicloalquilo se
 sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₇, hidroxilo o halógeno,
 n es 0, 1 ó 2,
 o es 0 ó 1,
 10 p es 0, 1 ó 2,
 R² es CF₃, cicloalquilo, opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₇ o halógeno, o es
 indan-2-ilo, o es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con heteroarilo, o
 es arilo o heteroarilo, en los que los anillos aromáticos se sustituyen
 opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo C₁₋₇,
 15 halógeno, heteroarilo, hidroxilo, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂-cicloalquilo,
 OCH₂C(CH₂OH)(CH₂Cl)(CH₃), S-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, CH₂-alcoxi C₁₋₇,
 alquino C₁₋₇ o ciano, o con -C(O)-fenilo, -O-fenilo, -O-CH₂-fenilo, fenilo o -CH₂-
 fenilo, y en los que los anillos fenilo opcionalmente pueden sustituirse con
 halógeno, -C(O)-alquilo C₁₋₇, -C(O)-OH o -C(O)-O-alquilo C₁₋₇, o los anillos
 20 aromáticos se sustituyen opcionalmente con heterocicloalquilo, OCH₂-oxetán-3-
 ilo o O-tetrahidropirán-4-ilo, opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₇,
 X es un enlace, -NR', -CH₂NH-, -CHR'', -(CHR'')_q-O-, -O-(CHR'')_q- o -(CH₂)₂,
 Y es un enlace;
 R' es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,
 25 R'' es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, CF₃, alcoxi C₁₋₇,
 q es 0, 1, 2 ó 3,
 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la
 excepción de los compuestos
 2,2,2-trifluoro-N-[4-(piperidin-4-ilmetil)-fenil]acetamida,
 30 4-(4-morfolinil)-N-benciloxycarbonilanilina
 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-acetamida,

2-(4'-cloro-bifenil-4-iloxi)-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acetamida
 1-(4'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-urea
 N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-fenil-propionamida y
 3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-N-(4-piperidin-ilmetil-fenil)propionamida.

5

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es NR' y R' es hidrógeno.

3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 2, en los que los compuestos

10 son:

(RS)-1-(4-Butil-2-metil-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
 1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-urea
 (RS)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

15 (RS)-1-Fenil-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

(RS)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
 (RS)-1-(3-Cloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
 (RS)-1-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea
 (RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea

20 (RS)-1-(6-Cloro-piridín-3-il)-3-(4-piperidin-3-il-fenil)-urea

(RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-(4-piperidin-3-il-fenil)-urea
 (RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea
 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea
 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-urea

25 (RS)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

(RS)- 1-(4-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
 (RS)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-p-tolilurea

(RS)-1-(6-Cloropiridín-3-il)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
 (RS)-1-(3-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea

30 (RS)- 1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-m-tolilurea

(RS)-1-(2-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
 (R)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea, o
 (S)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea.

4. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es un enlace.

5. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 4, en los que los compuestos

son:

- (RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-4-trifluorometil-benzamida
- (RS)-2,4-Dicloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- 10 (RS)-3-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-[4-(1-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-[4-(1-etil-pirrolidín-3-il)-Fenil]-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
- 15 (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-6-cloro-piridín-3-carboxílico
- (RS)-4-Etoxi-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Propil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Etil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Ciano-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- 20 (RS)- 3,4-Dicloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- 4-Cloro-N-(4-piperidín-4-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
- 4-Cloro-N-(4-piperazin-1-il-Fenil)-benzamida
- 4-Cloro-N-[4-((3RS,4RS)-4-fluoro-pirrolidín-3-il)-Fenil]-benzamida
- 25 (RS)-4-Cloro-N-[3-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida
- (RS)-6-Pirazol-1-il-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-nicotinamida
- (RS)-6-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-nicotinamida
- (RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
- 30 (RS)-4-Cloro-N-[4-(4-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-quinolín-2-carboxílico
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-isoquinolín-1-carboxílico
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-4-cloro-piridín-2-carboxílico

- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-bromo-piridín-2-carboxílico
(RS)-2-Fluoro-4-metoxi-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida
(4-pirrolidín-3-il-Fenil)-amida de ácido (RS)- 6-metoxi-quinolín-2-carboxílico
- 5 (RS)-3-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-3,4-Dicloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-4-Etoxi-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-N-(4-Piperidín-3-il-fenil)-4-trifluorometil-benzamida
(RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
- 10 (RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-2-ilmetil-fenil)-benzamida
(4-pirrolidín-3-il-Fenil)-amida de ácido (RS)-1-cloro-isoquinolín-3-carboxílico
(RS)- 4-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida
(RS)-4-Cloro-N-[4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida
4-Cloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
- 15 [4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
(RS)-N-(4-Piperidín-3-il-fenil)-4-propil-benzamida
(4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
(4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
(4-morfolín-2-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
- 20 (RS)- 4-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
4-Cloro-N-((R)-4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
4-Cloro-N-((S)-4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
(RS)-4-Cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloximetil)-fenil]-benzamida
(RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
- 25 (RS)-3,4-DiCloro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
(4-morfolín-2-il-Fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
(RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-ilmetil-fenil)-benzamida
3,4-Dicloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(R)-3-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
- 30 3,4-Dicloro-N-((S)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(S)-3-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(RS)-3,4-Dicloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
(RS)-N-[4-(2-Pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida

- (RS)-4-Fluoro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
(RS)-3-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
(RS)-4-Etoxi-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
(4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-pirazín-2-carboxílico
5 (S)-6-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
(R)-5-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida
(S)-5-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida
(RS)-4-Cloro-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
(RS)-5-Etoxi-N-(4-(2-(pirrolidín-2-il)etil)fenil)picolinamida
10 (RS)-N-(4-(2-(Piperidín-2-il)etil)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida
(RS)-3,4-Dicloro-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
(RS)-4-Etil-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
(RS)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
(4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-etoxi-piridín-2-carboxílico
15 (RS)-4-Metil-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)benzamida
(RS)-4-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(RS)-4-Metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)benzamida
(RS)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
20 (RS)-4-Metoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(RS)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida
(RS)-4-(benzyloxy)-N-(4-(morfolín-2-il)Fenil)benzamida
(RS)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
Cloruro de (RS)- 2-(4-(6-cianonicotinamido)fenil)-morfolin-4-io
25 (R)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(S)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(RS)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(RS)-4-Etil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(R)-4-Cloro-3-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
30 (S)-4-Cloro-3-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(R)-3-Cloro-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(S)-3-Cloro-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(R)-N-(4-(Pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

- (S)-N-(4-(Pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
(RS)- 4-(4-Clorofenoxi)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(R)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
(S)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
5 (RS)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(RS)- 5-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
(RS)-Metil 4-((4-(4-(morfolín-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)metil)benzoato
(RS)-Metil 2-Cloro-4-(4-(4-(morfolín-2-il)Fenilcarbamoil)fenoxi)benzoato
(RS)- 4-Ciclopropilmetoxi-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
10 (RS)-4-(Metiltio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(RS)-2-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
(RS)-5,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
(RS)- 4-(2-Clorometil-3-hidroxi-2-metil-propoxi)-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
15 (RS)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
(RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
(R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
(S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
(S)-3-Cloro-4-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
20 (S)-4-Cloro-3-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(S)-3,4-Dimetil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(R)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(S)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(RS)- N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniltiazol-5-carboxamida
25 (RS)- N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniltiazol-4-carboxamida
(S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida
(S)-4-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(S)-4-(Etiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
((S)-4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico
30 ((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico
(S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
(S)-6-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
(S)-6-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida

- (RS)-6-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
- (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniloxazol-4-carboxamida
- (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazín-2-carboxamida
- 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-5-bromo-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida
- 5 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-bromo-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
- (S)-3-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
- (S)-5-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida
- (S)-3-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
- (R)-3,4-Dimetil-N-(4-(piperidín-3-il)Fenil)benzamida
- 10 (R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida
- (R)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (S)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
- (R)-4-(Metilthio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- 15 (S)-4-(Metilthio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (R)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
- (S)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
- (R)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
- (S)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
- 20 (RS)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
- (R)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (S)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (RS)- 3-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(pirrolidín-1-il)nicotinamida
- 25 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida
- (S)-2,6-Dicloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)isonicotinamida
- (S)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)isonicotinamida
- (R)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
- (S)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
- 30 (R)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
- (S)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
- (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-(pirazín-2-il)tiazol-4-carboxamida
- (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-propilnicotinamida

- (S)-6-Etil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida
 (RS)-2-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (S)-4-Cloro-2-yodo-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 5 (S)-N-(4-(1,4-Oxazepán-2-il)fenil)-3-clorobenzamida
 3-Cloro-N-(4-((2S,6S)-6-metilmorfolín-2-il)fenil)benzamida
 3-Cloro-N-(4-((2S,5S)-5-metil-morfolín-2-il)fenil)-benzamida, o
 3-Cloro-N-[4-((2S,5R)-5-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida.
- 10 6. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-(CH_2)_q-O-$.
7. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 6, en los que los compuestos son:
- Fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 15 4-fluoro-fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 4-Cloro-fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-fluoro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 4-fluoro-bencil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 20 2-(3-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-trifluorometil-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(3-trifluorometil-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(2,5-difluoro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 25 2-(3,4-Dicloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 3-(4-Cloro-fenil)-propil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 indan-2-il éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-
 30 carbámico, o
 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2,3-dihidro-1H-indén-2-il 4-(piperidín-3-il)fenilcarbamato.

8. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-O(CHR'')_q-$.

9. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 8, en los que los compuestos son:

(S)-2-(4-clorofenoxi)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)acetamida, o

5 4-(piperidín-3-il)fenilcarbamato de (S)-4-clorobencilo

10. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es -CHR"-.

11. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 10, en los que los compuestos son:

(RS)-2-(4-Cloro-fenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida

(RS)-N-((RS)-4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida o

(RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluoro-metoxi-fenil)-propionamida.

12. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es -CH₂CH₂-.

13. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 12, en los que los compuestos son:

(RS)-3-(2-Clorofenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida o

20 (RS)-3-(4-Clorofenil)-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-propionamida.

14. Los compuestos

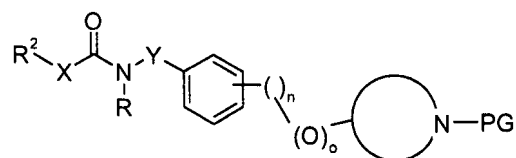
Clorhidrato de (RS)-4-cloro-N-(5-pirrolidin-3-il)piridin-2-il)benzamida y

Clorhidrato de (RS)-4-cloro-N-(5-piperidin-3-il)piridin-2-il)benzamida.

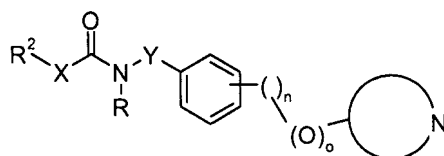
25

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicho procedimiento:

a) cortar el grupo N-protector de los compuestos de fórmula:



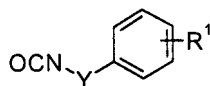
formando un compuesto de fórmula:



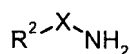
- 5 en la que es un grupo heterocíclico seleccionado de entre piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o tiomorfolinilo, PG es un grupo N-protector seleccionado de entre -C(O)O-terc-butilo y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

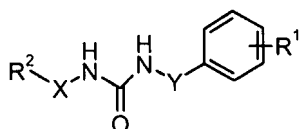
- 10 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



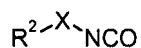
- 15 formando un compuesto de fórmula:



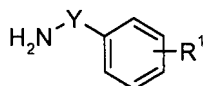
en el que X es un enlace o -CH₂, y las demás definiciones son tal como se ha indicado en la reivindicación 1, o

- 20 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

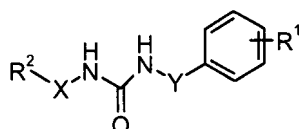
- c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



formando un compuesto de fórmula:



en el que las definiciones son tales como las indicadas en la reivindicación 1, y

- 5 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos relacionados con estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, complicaciones diabéticas, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

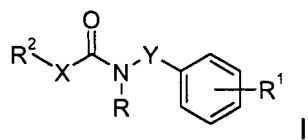
17. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la utilización como sustancias activas terapéuticas en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos relacionados con estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, complicaciones diabéticas, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

18. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos relacionados con estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, complicaciones diabéticas, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

DERIVADOS BENZAMIDA SUSTITUIDOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que:

R es hidrógeno o alquilo inferior,

R¹ es -(CH₂)_n-(O)-heterocicloalquilo o -C(O)-heterocicloalquilo, en el que el grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con alquilo inferior, hidroxilo, halógeno o con -(CH₂)_p-arilo,

n es 0, 1 ó 2,

o es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2,

R² es CF₃, cicloalquilo, opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o halógeno, o es indan-2-ilo, o es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con heteroarilo,

o es arilo o heteroarilo, en los que los anillos aromáticos se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂-cicloalquilo, OCH₂C(CH₂OH)(CH₂Cl)(CH₃), S-alquilo inferior, alcoxi inferior, CH₂-alcoxi inferior, alquilo inferior o ciano, o con -C(O)-fenilo, -O-fenilo, -O-CH₂-fenilo, fenilo o -CH₂-fenilo, y en los que los anillos fenilo opcionalmente pueden sustituirse con halógeno, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)-OH o -C(O)-O-alquilo inferior, o los anillos aromáticos se sustituyen opcionalmente con heterocicloalquilo, OCH₂-oxetán-3-ilo o O-tetrahidropirán-4-ilo, opcionalmente sustituidos con alquilo inferior,

X es un enlace, -NR', -CH₂NH-, -CHR'', -(CHR'')_q-O-, -O-(CHR'')_q- o -(CH₂)₂,

Y es un enlace o -CH₂-

R' es hidrógeno o alquilo inferior,

R'' es hidrógeno, alquilo inferior, CF₃, alcoxi inferior,

q es 0, 1, 2 ó 3,

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula I presentan una buena afinidad con los receptores asociados a rastros de aminas (TAARs), especialmente con TAAR1.

- 5 Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer,
- 10 la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias, y trastornos metabólicos tales como trastornos de la alimentación, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipemia, los trastornos del consumo y asimilación de la energía, los trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y los trastornos cardiovasculares.

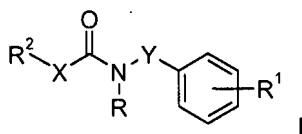
15

- SECTOR:** Industria farmacéutica, específicamente, compuestos derivados de benzamida sustituida, los cuales tienen buena afinidad con los receptores asociados a rastros de aminas (TAARs), especialmente con TAAR1, tales compuestos son útiles en
- 20 el tratamiento de trastornos psiquiátricos, psicológicos, relacionados con el estrés, psicóticos, neurodegenerativos, metabólicos y cardiovasculares entre otros, así como también en el tratamiento de enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson. La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procesos de preparación de los mismos.

**TRADUCCIÓN CAPÍTULO REIVINDICATORIO
COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN
FASE INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



en la que:

R es hidrógeno o alquilo inferior,

R¹ es $-(CH_2)_n-(O)$ -heterocicloalquilo o $-C(O)$ -heterocicloalquilo, en el que el grupo heterociclolaquilo se sustituye opcionalmente con alquilo inferior, hidroxilo, halógeno o con $-(CH_2)_p$ -arilo,

n es 0, 1 ó 2,

o es 0 ó 1,

p es 0, 1 ó 2,

R² es CF₃, cicloalquilo, opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o halógeno, o es indan-2-ilo, o es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con heteroarilo, o es arilo o heteroarilo, en los que los anillos aromáticos se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂-cicloalquilo, OCH₂C(CH₂OH)(CH₂Cl)(CH₃), S-alquilo inferior, alcoxi inferior, CH₂-alcoxi inferior, alquinilo inferior o ciano, o con $-C(O)$ -fenilo, $-O$ -fenilo, $-O-CH_2$ -fenilo, fenilo o $-CH_2$ -fenilo, y en los que los anillos fenilo opcionalmente pueden sustituirse con halógeno, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)-OH$ o $-C(O)-O$ -alquilo inferior, o los anillos aromáticos se sustituyen opcionalmente con heterocicloalquilo, OCH₂-oxetán-3-ilo o O-tetrahidropirán-4-ilo, opcionalmente sustituidos con alquilo inferior,

X es un enlace, $-NR'$ -, $-CH_2NH$ -, $-CHR''$ -, $-(CHR'')_q-O$ -, $-O-(CHR'')_q$ - o $-(CH_2)_2$ -,

Y es un enlace o $-CH_2$ -

R' es hidrógeno o alquilo inferior,

R'' es hidrógeno, alquilo inferior, CF₃, alcoxi inferior,

q es 0, 1, 2 ó 3,

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es NR' y R' es hidrógeno.

3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 2, en los que los compuestos son:

(RS)-1-(4-Butil-2-metil-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
1-(3,4-Dicloro-Fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-urea
(RS)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
(RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
(RS)-1-Fenil-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
(RS)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
(RS)-1-(3-Cloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
(RS)-1-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea
(RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
(RS)-1-(6-Cloro-piridín-3-il)-3-(4-piperidín-3-il-fenil)-urea
(RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-(4-piperidín-3-il-fenil)-urea
(RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea
(RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea
(RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-urea
(RS)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea
(RS)-1-(4-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
(RS)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-p-tolilurea
(RS)-1-(6-Cloropiridín-3-il)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
(RS)-1-(3-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
(RS)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-m-tolilurea
(RS)-1-(2-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
(RS)-1-(4-Metilbencil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
(R)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea, o
(S)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea.

4. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es un enlace.

5. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 4, en los que los compuestos son:

- (RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-4-trifluorometil-benzamida
- (RS)-2,4-Dicloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-3-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-[4-(1-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-[4-(1-etil-pirrolidín-3-il)-Fenil]-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-6-cloro-piridín-3-carboxílico
- (RS)-4-Etoxi-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Propil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Etil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Ciano-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-3,4-Dicloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- 4-Cloro-N-(4-piperidín-4-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
- 4-Cloro-N-(4-piperazin-1-il-Fenil)-benzamida
- 4-Cloro-N-[4-((3RS,4RS)-4-fluoro-pirrolidín-3-il)-Fenil]-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-[3-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida
- (RS)-6-Pirazol-1-il-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-nicotinamida
- (RS)-6-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-nicotinamida
- (RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
- (RS)-4-Cloro-N-[4-(4-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-quinolín-2-carboxílico
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-isoquinolín-1-carboxílico
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-4-cloro-piridín-2-carboxílico
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-bromo-piridín-2-carboxílico
- (RS)-2-Fluoro-4-metoxi-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida
- (4-pirrolidín-3-il-Fenil)-amida de ácido (RS)-6-metoxi-quinolín-2-carboxílico

(RS)-3-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-3,4-Dicloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-4-Etoxi-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-N-(4-Piperidín-3-il-fenil)-4-trifluorometil-benzamida
(RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-2-ilmetil-fenil)-benzamida
(4-pirrolidín-3-il-Fenil)-amida de ácido (RS)-1-cloro-isoquinolín-3-carboxílico
(RS)- 4-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida
(RS)-4-Cloro-N-[4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida
4-Cloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
(RS)-N-(4-Piperidín-3-il-fenil)-4-propil-benzamida
(4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
(4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
(4-morfolín-2-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
(RS)- 4-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
4-Cloro-N-((R)-4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
4-Cloro-N-((S)-4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
(RS)-4-Cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloximetil)-fenil]-benzamida
(RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
(RS)-3,4-DiCloro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
(4-morfolín-2-il-Fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
(RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-ilmetil-fenil)-benzamida
3,4-Dicloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(R)-3-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
3,4-Dicloro-N-((S)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(S)-3-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(RS)-3,4-Dicloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
(RS)-N-[4-(2-Pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida
(RS)-4-Fluoro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
(RS)-3-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
(RS)-4-Etoxi-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
(4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-pirazín-2-carboxílico
(S)-6-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida

(R)-5-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida
 (S)-5-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida
 (RS)-4-Cloro-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
 (RS)-5-Etoxi-N-(4-(2-(pirrolidín-2-il)etil)fenil)picolinamida
 (RS)-N-(4-(2-(Piperidín-2-il)etil)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida
 (RS)-3,4-Dicloro-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
 (RS)-4-Etil-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
 (RS)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-etoxi-piridín-2-carboxílico
 (RS)-4-Metil-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Metoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida
 (RS)-4-(benzyloxy)-N-(4-(morfolín-2-il)Fenil)benzamida
 (RS)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 Cloruro de (RS)- 2-(4-(6-cianonicotinamido)fenil)-4-morfolinio
 (R)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (S)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Etil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (R)-4-Cloro-3-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-4-Cloro-3-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (R)-3-Cloro-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-3-Cloro-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (R)-N-(4-(Pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (S)-N-(4-(Pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (RS)- 4-(4-Clorofenoxi)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (R)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 (S)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 (RS)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)- 5-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida

(RS)-Metil 4-((4-(4-(morfolín-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)metil)benzoato
 (RS)-Metil 2-Cloro-4-(4-(4-(morfolín-2-il)Fenilcarbamoil)fenoxi)benzoato
 (RS)- 4-Ciclopropilmetoxi-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
 (RS)-4-(Metiltio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-2-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (RS)-5,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 (RS)- 4-(2-Clorometil-3-hidroxi-2-metil-propoxi)-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
 (RS)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (S)-3-Cloro-4-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-4-Cloro-3-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-3,4-Dimetil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (R)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (S)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)- N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniltiazol-5-carboxamida
 (RS)- N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniltiazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida
 (S)-4-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-4-(Etiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 ((S)-4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico
 ((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico
 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
 (S)-6-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
 (S)-6-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
 (RS)-6-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniloxazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazín-2-carboxamida
 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-5-bromo-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida
 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-bromo-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
 (S)-3-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida

(S)-5-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida
(S)-3-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(R)-3,4-Dimetil-N-(4-(piperidín-3-il)Fenil)benzamida
(R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida
(R)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(S)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
(R)-4-(Metilthio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(S)-4-(Metilthio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(R)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
(S)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
(R)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
(S)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
(RS)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
(R)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(S)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(RS)- 3-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(pirrolidín-1-il)nicotinamida
(RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida
(S)-2,6-Dicloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)isonicotinamida
(S)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)isonicotinamida
(R)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
(S)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
(R)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
(S)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
(RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-(pirazín-2-il)tiazol-4-carboxamida
(S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-propilnicotinamida
(S)-6-Etil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
(RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida
(RS)-2-Étoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
(S)-4-Cloro-2-yodo-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
(S)-N-(4-(1,4-Oxazepán-2-il)fenil)-3-clorobenzamida
3-Cloro-N-(4-((2S,6S)-6-metilmorfolín-2-il)fenil)benzamida
(R)-4-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)benzamida

(R)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)bencil)nicotinamida

3-Cloro-N-[4-((2S,5S)-5-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida, o

3-Cloro-N-[4-((2S,5R)-5-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida.

6. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es -
(CH₂)_q-O-.

7. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 6, en los que los
compuestos son:

Fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

4-fluoro-fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

4-Cloro-fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

2-(4-fluoro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

4-fluoro-bencil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

2-(4-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

2-(3-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

2-(4-trifluorometil-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-
carbámico

2-(3-trifluorometil-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-
carbámico

2-(2,5-difluoro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-
carbámico

2-(3,4-Dicloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

(RS)-1-(4-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

3-(4-Cloro-fenil)-propil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

indan-2-il éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico

(RS)-1-(4-Cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-
fenil)-carbámico, o

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2,3-dihidro-1H-indén-2-il 4-(piperidín-3-
il)fenilcarbamato.

8. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es -
O(CHR'')_q-.

9. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 8, en los que los compuestos son:

(S)-2-(4-clorofenoxi)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)acetamida, o
4-(piperidín-3-il)fenilcarbamato de (S)-4-clorobencilo

10. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es -CHR"-.

11. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 10, en los que los compuestos son:

(RS)-2-(4-Clorofenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida
(RS)-N-((RS)-4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida o
(RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluoro-metoxi-fenil)-propionamida.

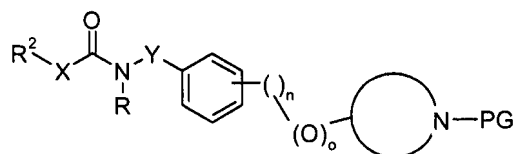
12. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es -CH₂CH₂-.

13. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 12, en los que los compuestos son:

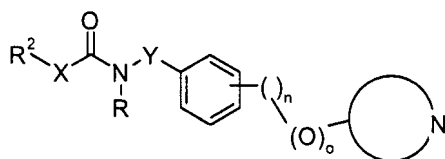
(RS)-3-(2-Clorofenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida o
(RS)-3-(4-Clorofenil)-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-propionamida.

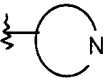
14. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicho procedimiento:

a) cortar el grupo N-protector de los compuestos de fórmula:



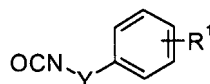
formando un compuesto de fórmula:



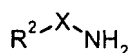
en la que  es un grupo heterocíclico seleccionado de entre piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o tiomorfolinilo, PG es un grupo N-protector seleccionado de entre -C(O)O-terc-butilo y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

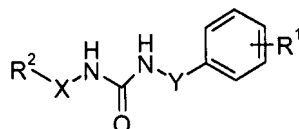
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



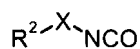
formando un compuesto de fórmula:



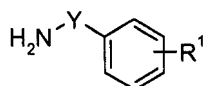
en el que X es un enlace o -CH₂, y las demás definiciones son tal como se ha indicado en la reivindicación 1, o

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

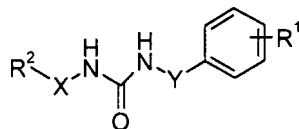
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



formando un compuesto de fórmula:



en el que las definiciones son tales como las indicadas en la reivindicación 1, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, preparado mediante un procedimiento según la reivindicación 14.

16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

17. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable para la utilización en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos relacionados con estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos metabólicos, trastornos de la alimentación, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

18. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la utilización como sustancias activas terapéuticas.

19. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la utilización como sustancias activas terapéuticas en el tratamiento

de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos relacionados con estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos metabólicos, trastornos de la alimentación, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

20. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos relacionados con estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos metabólicos, trastornos de la alimentación, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

21. Invención tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

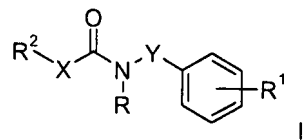
229

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 207/09	
(22) Fecha de solicitud: 24-04-12		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 09180504.4	(32) Fecha 22-12-09	(33) País EP
		(72) Inventor(es): GROEBKE ZBINDEN, Katrin; NORCROSS, Roger y PFLIEGER, Philippe.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 22-07-12		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 30-06-11
	Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-10		No. publicación: WO 2011/076678 A1
	No. de solicitud: PCT/EP2010/070045		
(54) Título: "DERIVADOS BENZAMIDA SUSTITUIDOS"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que:

- R es hidrógeno o alquilo inferior,
- R¹ es -(CH₂)ₙ-(O) o-heterocicloalquilo o -C(O)-heterocicloalquilo, en el que el grupo heterociclaquilo se sustituye opcionalmente con alquilo inferior, hidroxí, halógeno o con -(CH₂)ₚ-arilo,
- n es 0, 1 ó 2,
- o es 0 ó 1,
- p es 0, 1 ó 2,
- R² es CF₃, cicloalquilo, opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o halógeno, o es indan-2-ilo, o es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con heteroarilo, o es arilo o heteroarilo, en los que los anillos aromáticos se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, heteroarilo, hidroxí, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂-cicloalquilo, OCH₂C(CH₂OH)(CH₂Cl)(CH₃), S-alquilo inferior, alcoxi inferior, CH₂-alcoxi inferior, alquínilo inferior o ciano, o con -C(O)-fenilo, -O-fenilo, -O-CH₂-fenilo, fenilo o -CH₂-fenilo, y en los que los anillos fenilo opcionalmente pueden sustituirse con halógeno, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)-OH o -C(O)-O-alquilo inferior, o los anillos aromáticos se sustituyen opcionalmente con heterocicloalquilo, OCH₂-oxetán-3-ilo o O-tetrahidropirán-4-ilo, opcionalmente sustituidos con alquilo inferior,
- X es un enlace, -NR'-, -CH₂NH-, -CHR''-, -(CHR''')ₐ-O-, -O-(CHR''')ₐ- o -(CH₂)₂-,
- Y es un enlace o -CH₂-
- R' es hidrógeno o alquilo inferior,
- R'' es hidrógeno, alquilo inferior, CF₃, alcoxi inferior,
- q es 0, 1, 2 ó 3,
- o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula I presentan una buena afinidad con los receptores asociados a rastros de aminas (TAARs), especialmente con TAAR1.

Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos tales como la

enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias, y trastornos metabólicos tales como trastornos de la alimentación, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipemia, los trastornos del consumo y asimilación de la energía, los trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y los trastornos cardiovasculares.

Sector: Industria farmacéutica, específicamente, compuestos derivados de benzamida sustituida, los cuales tienen buena afinidad con los receptores asociados a rastros de aminos (TAARs), especialmente con TAAR1, tales compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, psicológicos, relacionados con el estrés, psicóticos, neurodegenerativos, metabólicos y cardiovasculares entre otros, así como también en el tratamiento de enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson. La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procesos de preparación de los mismos.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 24-04-12	
(51) Clasificación Internacional: C07D 207/09			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): GROEBKE ZBINDEN, Katrin; NORCROSS, Roger y PFLIEGER, Philippe.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	09180504.4	22-12-09	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-07-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 30-06-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-10		No. publicación: WO 2011/076678 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2010/070045			
(54) Título: DERIVADOS BENZAMIDA SUSTITUIDOS.			

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 June 2011 (30.06.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/076678 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

C07D 207/09 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 207/10 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01) A61K 31/4523 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/5355 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

CH-4410 Liestal (CH). NORCROSS, Roger [GB/CH];
Rheinfelderstrasse 2, CH-4305 Olsberg (CH).
PFLIEGER, Philippe [FR/FR]; 1, rue du Vignoble,
F-68130 Schwoben (FR).

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/070045

(22) International Filing Date:

17 December 2010 (17.12.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09180504.4 22 December 2009 (22.12.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F.
HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacher-
strasse 124, CH-4070 Basel (CH).

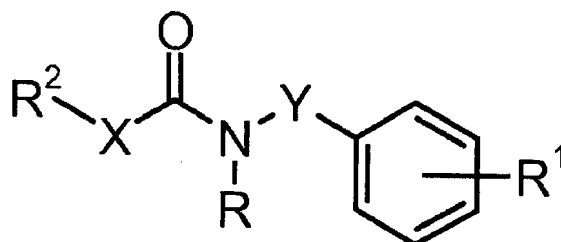
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GROEBKE
ZBINDEN, Katrin [CH/CH]; Laubibergstrasse 61,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED BENZAMIDE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula I wherein R is hydrogen or lower alkyl; R¹ is -(CH₂)_n-(O)_o-hetero-
cycloalkyl or -C(O)-heterocycloalkyl, wherein the heterocycloalkyl group is optionally substituted by lower alkyl, hydroxy, halo-
gen or by -(CH₂)_p-aryl; n is 0, 1 or 2; o is 0 or 1; p is 0, 1 or 2; R² is CF₃, cycloalkyl, optionally substituted by lower alkoxy or
halogen, or is indan-2-yl, or is heterocycloalkyl, optionally substituted by heteroaryl, or is aryl or heteroaryl, wherein the aromatic
rings are optionally substituted by one or two substituents, selected from lower alkyl, halogen, heteroaryl, hydroxy, CF₃, OCF₃,
OCH₂CF₃, OCH₂-cycloalkyl, OCH₂C(CH₂OH)(CH₂Cl)(CH₃), S-lower alkyl, lower alkoxy, CH₂-lower alkoxy, lower alkynyl or
cyano, or by-C(O)-phenyl, -O-phenyl, -O-CH₂-phenyl, phenyl or -CH₂-phenyl, and wherein the phenyl rings may optionally be
substituted by halogen, -C(O)-lower alkyl, -C(O)OH or -C(O)O-lower alkyl, or the aromatic rings are optionally substituted by
heterocycloalkyl, OCH₂-oxetan-3-yl or O-tetrahydropyran-4-yl, optionally substituted by lower alkyl; X is a bond, -NR¹-,
-CH₂NH-, -CHR¹-, -(CHR¹)_q-O-, -O-(CHR¹)_q- or -(CH₂)₂-; Y is a bond or -CH₂- R¹ is hydrogen or lower alkyl, R² is hydrogen,
lower alkyl, CF₃, lower alkoxy, q is 0, 1, 2 or 3; or to a pharmaceutically suitable acid addition salt thereof. It has now been found
that the compounds of formula I have a good affinity to the trace amine associated receptors (TAARs), especially for TAAR1. The
compounds may be used for the treatment of depression, anxiety disorders, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder
(ADHD), stress-related disorders, psychotic disorders such as schizophrenia, neurological diseases such as Parkinsons disease,
neurodegenerative disorders such as Alzheimers disease, epilepsy, migraine, hypertension, substance abuse and metabolic disorders
such as eating disorders, diabetes, diabetic complications, obesity, dyslipidemia, disorders of energy consumption and assimilation,
disorders and malfunction of body temperature homeostasis, disorders of sleep and circadian rhythm, and cardiovascular
disorders.

WO 2011/076678 A1

WO 2011/076678 A1



SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). **Published:**

— with international search report (Art. 21(3))

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 26295 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/070045	International filing date (day/month/year) 17/12/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/12/2009
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/070045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07D207/09	C07D207/10	C07D207/12	C07D211/26
	C07D265/30	C07D401/04	C07D401/12	C07D413/12
	C07D417/12	C07D417/14	A61K31/4025	A61K31/4523
				A61K31/5355
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	PERNER R J ET AL: "In vitro Structure-Activity Relationship and in vivo Characterization of 1-(Aryl)-3-(4-(amino)benzyl)urea transient Receptor Potential Vanilloid 1 Antagonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 50, no. 15, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 3651-3660, XP002591492, ISSN: 0022-2623, DOI: DOI:10.1021/JM070276I [retrieved on 2007-06-21] page 3654; table 1; compounds 30-37, 39, 41 Scheme 1; page 3652 ----- -/-			1,2, 14-16, 18,21
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 22 February 2011			Date of mailing of the international search report 01/03/2011	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Beligny, Samuel	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

235

International application No
PCT/EP2010/070045

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 444 686 B1 (KO S00 S [US] ET AL) 3 September 2002 (2002-09-03) N-(2,5-Difluorophenyl)-N'-[[3-[[4-(phenylmethyl)-1-piperidiny]methyl]phenyl]methyl]-urea; column 129; example 220 -----	1,2,15, 16,18,21
X	US 6 184 242 B1 (BLEY KEITH ROGER [US] ET AL) 6 February 2001 (2001-02-06) 2,2,2-trifluoro-N-[4-(piperidin-4-ylmethyl)-phenyl]acetamide; column 58, line 15 - line 16 -----	1,4,14, 15,21
X	WO 2006/077425 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; CURRY JAYNE ELIZABETH [GB]; LYONS JOHN FR) 27 July 2006 (2006-07-27) page 202 - page 203; example 230 page 4 - page 5 -----	1,4,15, 16,18,21
X	WO 2007/017728 A2 (ORCHID RES LAB LTD [IN]; SRINIVAS AKELLA SATYA SURYA VI [IN]; MATHIAZ) 15 February 2007 (2007-02-15) page 31; compounds 50, 51 -----	1,6,15, 16,18,21
X	WO 2007/064818 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; BRAUDE VIVIANA [IL]; FINKELSTEIN N) 7 June 2007 (2007-06-07) 4-(4-morpholinyl)-N-benzoyloxycarbonylaniline; page 12 -----	1,6,15, 21
X	WO 2004/039764 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; STENKAMP DIRK [DE]; MUELLER STEPHAN) 13 May 2004 (2004-05-13) * abstract page 128 - page 129; example 31 page 161; example 137 page 185; example 169 -----	1,2,8, 15-21
X	US 2004/157849 A1 (LEE CHIH-HUNG [US] ET AL LEE CHIH-HUNG [US] ET AL) 12 August 2004 (2004-08-12) N-[4-(1-azepanyl)benzyl]-2-(5-isoquinoliny-1)propanamideclaim 55 -----	1,10,15, 16,18,21
X	DE 21 23 246 A1 ((BADI) BADISCHE ANILIN & SODA FAB AG) 30 November 1972 (1972-11-30) page 8; examples 20-23, 25 -----	1,10,15, 21
X	US 4 636 504 A (ROSSY PHILLIP A [US] ET AL) 13 January 1987 (1987-01-13) 6-{p-[3-(4-Phenyl-1-piperidino)-propionylamino]-phenyl}-5-methyl-4,5-dihydropyridazinoneclaim 7 -----	1,12,15, 16,18,21
	----- -/--	

1

236

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/070045

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009/036420 A1 (GALLEY GUIDO [DE] ET AL) 5 February 2009 (2009-02-05) * abstract claim 1 page 2, paragraph [0006] - paragraph [0026] -----	1-21

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/070045

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6444686	B1	03-09-2002	US 6525069 B1	25-02-2003
US 6184242	B1	06-02-2001	US 6472536 B1	29-10-2002
WO 2006077425	A1	27-07-2006	AU 2006207322 A1	27-07-2006
			BR PI0606319 A2	16-06-2009
			CA 2593475 A1	27-07-2006
			CN 101146533 A	19-03-2008
			EP 1845975 A1	24-10-2007
			JP 2008528469 T	31-07-2008
			KR 20070107707 A	07-11-2007
			US 2008161355 A1	03-07-2008
WO 2007017728	A2	15-02-2007	US 2010152188 A1	17-06-2010
WO 2007064818	A1	07-06-2007	EP 1960374 A1	27-08-2008
			US 2007197529 A1	23-08-2007
WO 2004039764	A1	13-05-2004	AR 041735 A1	26-05-2005
			AT 434601 T	15-07-2009
			AU 2003285306 A1	25-05-2004
			BR 0315797 A	13-09-2005
			CA 2504207 A1	13-05-2004
			CN 1708476 A	14-12-2005
			CO 5570698 A2	31-10-2005
			DE 10250743 A1	19-05-2004
			EC SP055765 A	06-07-2005
			EP 1558567 A1	03-08-2005
			ES 2327329 T3	28-10-2009
			HR 20050383 A2	31-08-2006
			JP 2006504761 T	09-02-2006
			KR 20050065654 A	29-06-2005
			MX PA05002865 A	27-05-2005
			PE 07852004 A1	23-12-2004
			UY 28051 A1	31-05-2004
			ZA 200501164 A	25-10-2006
US 2004157849	A1	12-08-2004	AT 411293 T	15-10-2008
			AU 2004265306 A1	24-02-2005
			BR PI0413305 A	10-10-2006
			CA 2534542 A1	24-02-2005
			CN 1863777 A	15-11-2006
			EP 1660455 A1	31-05-2006
			ES 2315704 T3	01-04-2009
			JP 2007501246 T	25-01-2007
			KR 20070026291 A	08-03-2007
US 2004157849	A1		WO 2005016890 A1	24-02-2005
			ZA 200601022 A	30-05-2007
DE 2123246	A1	30-11-1972	AT 315866 B	10-06-1974
			AT 315867 B	10-06-1974
			CA 990296 A1	01-06-1976
			CH 583202 A5	31-12-1976
			CH 583711 A5	14-01-1977
			FR 2137745 A1	29-12-1972
			GB 1386150 A	05-03-1975
			US 3806509 A	23-04-1974

230

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

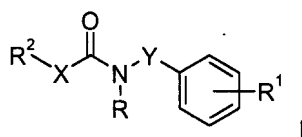
PCT/EP2010/070045

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4636504	A	13-01-1987	AU 563974 B2 30-07-1987
			AU 2366084 A 26-07-1984
			CA 1229597 A1 24-11-1987
			CS 8400509 A2 16-07-1987
			DD 211344 A5 11-07-1984
			DE 3302021 A1 26-07-1984
			DK 24984 A 23-07-1984
			EP 0117403 A1 05-09-1984
			ES 8407486 A1 16-12-1984
			FI 840224 A 23-07-1984
			GR 81690 A1 12-12-1984
			HU 192389 B 29-06-1987
			IL 70744 A 20-12-1987
			JP 59139365 A 10-08-1984
			NO 840213 A 23-07-1984
			SU 1648250 A3 07-05-1991
			US RE33476 E 04-12-1990
			US 4873246 A 10-10-1989
			ZA 8400438 A 26-09-1984
US 2009036420	A1	05-02-2009	AR 068049 A1 04-11-2009
			AU 2008281877 A1 05-02-2009
			CA 2695071 A1 05-02-2009
			CN 101765425 A 30-06-2010
			EP 2182935 A1 12-05-2010
			WO 2009016088 A1 05-02-2009
			JP 2010535172 T 18-11-2010
			KR 20100039429 A 15-04-2010
			PE 05092009 A1 29-04-2009

**TRADUCCIÓN DE LOS ANEXOS
AL REPORTE PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



en la que:

- 5 R es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,
 R¹ es -(CH₂)_n-(O)_o-heterocicloalquilo, en el que el grupo heterociclolaquilo se
 sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₇, hidroxilo o halógeno,
 n es 0, 1 ó 2,
 o es 0 ó 1,
 10 p es 0, 1 ó 2,
 R² es CF₃, cicloalquilo, opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₇ o halógeno, o es
 indan-2-ilo, o es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con heteroarilo, o
 es arilo o heteroarilo, en los que los anillos aromáticos se sustituyen
 opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo C₁₋₇,
 15 halógeno, heteroarilo, hidroxilo, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂-cicloalquilo,
 OCH₂C(CH₂OH)(CH₂Cl)(CH₃), S-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, CH₂-alcoxi C₁₋₇,
 alquino C₁₋₇ o ciano, o con -C(O)-fenilo, -O-fenilo, -O-CH₂-fenilo, fenilo o -CH₂-
 fenilo, y en los que los anillos fenilo opcionalmente pueden sustituirse con
 halógeno, -C(O)-alquilo C₁₋₇, -C(O)-OH o -C(O)-O-alquilo C₁₋₇, o los anillos
 20 aromáticos se sustituyen opcionalmente con heterocicloalquilo, OCH₂-oxetán-3-
 ilo o O-tetrahidropirán-4-ilo, opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₇,
 X es un enlace, -NR', -CH₂NH-, -CHR'', -(CHR'')_q-O-, -O-(CHR'')_q- o -(CH₂)₂-,
 Y es un enlace;
 R' es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,
 25 R'' es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, CF₃, alcoxi C₁₋₇,
 q es 0, 1, 2 ó 3,
 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la
 excepción de los compuestos
 2,2,2-trifluoro-N-[4-(piperidin-4-ilmetil)-fenil]acetamida,
 30 4-(4-morfolinil)-N-benciloxycarbonilanilina
 2-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-acetamida,

2-(4'-cloro-bifenil-4-iloxi)-N-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-acetamida
 1-(4'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-urea
 N-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-fenil-propionamida y
 3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-N-(4-piperidin-ilmetil-fenil)propionamida.

5

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es NR' y R' es hidrógeno.

3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 2, en los que los compuestos
 10 son:

- (RS)-1-(4-Butil-2-metil-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
- 1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-urea
- (RS)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
- (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
- 15 (RS)-1-Fenil-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
- (RS)-1-(2,4-Dicloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
- (RS)-1-(3-Cloro-fenil)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
- (RS)-1-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea
- (RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-urea
- 20 (RS)-1-(6-Cloro-piridín-3-il)-3-(4-piperidin-3-il-fenil)-urea
- (RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-(4-piperidin-3-il-fenil)-urea
- (RS)-1-(5-Cloro-piridín-2-il)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea
- (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-urea
- (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(2-piperidin-3-il-etil)-fenil]-urea
- 25 (RS)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea
- (RS)- 1-(4-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
- (RS)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-p-tolilurea
- (RS)-1-(6-Cloropiridín-3-il)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
- (RS)-1-(3-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
- 30 (RS)- 1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-m-tolilurea
- (RS)-1-(2-Clorofenil)-3-(4-(morfolín-2-il)fenil)urea
- (R)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea, o
- (S)-1-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea.

4. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es un enlace.

5. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 4, en los que los compuestos son:

- (RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-4-trifluorometil-benzamida
- (RS)-2,4-Dicloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- 10 (RS)-3-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-[4-(1-metil-pirrolidín-3-il)-fenil]-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-[4-(1-etil-pirrolidín-3-il)-Fenil]-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
- 15 (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-6-cloro-piridín-3-carboxílico
- (RS)-4-Etoxi-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Propil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Etil-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Ciano-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- 20 (RS)- 3,4-Dicloro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- 4-Cloro-N-(4-piperidín-4-il-fenil)-benzamida
- (RS)-4-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
- 4-Cloro-N-(4-piperazin-1-il-Fenil)-benzamida
- 4-Cloro-N-[4-((3RS,4RS)-4-fluoro-pirrolidín-3-il)-Fenil]-benzamida
- 25 (RS)-4-Cloro-N-[3-(pirrolidín-3-iloxi)-fenil]-benzamida
- (RS)-6-Pirazol-1-il-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-nicotinamida
- (RS)-6-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-nicotinamida
- (RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
- (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
- 30 (RS)-4-Cloro-N-[4-(4-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-quinolín-2-carboxílico
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-isoquinolín-1-carboxílico
- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-4-cloro-piridín-2-carboxílico

- (4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-bromo-piridín-2-carboxílico
(RS)-2-Fluoro-4-metoxi-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida
(4-pirrolidín-3-il-Fenil)-amida de ácido (RS)- 6-metoxi-quinolín-2-carboxílico
- 5 (RS)-3-Cloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-3,4-Dicloro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-4-Etoxi-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(RS)-N-(4-Piperidín-3-il-fenil)-4-trifluorometil-benzamida
(RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
- 10 (RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-2-ilmetil-fenil)-benzamida
(4-pirrolidín-3-il-Fenil)-amida de ácido (RS)-1-cloro-isoquinolín-3-carboxílico
(RS)- 4-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida
(RS)-4-Cloro-N-[4-(2-piperidín-3-il-etil)-fenil]-benzamida
4-Cloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
- 15 [4-(2-pirrolidín-3-il-etil)-fenil]-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
(RS)-N-(4-Piperidín-3-il-fenil)-4-propil-benzamida
(4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
(4-pirrolidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
(4-morfolín-2-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-trifluorometil-piridín-2-carboxílico
- 20 (RS)- 4-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
4-Cloro-N-((R)-4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
4-Cloro-N-((S)-4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
(RS)-4-Cloro-N-[4-(pirrolidín-3-iloximetil)-fenil]-benzamida
(RS)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
- 25 (RS)-3,4-DiCloro-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
(4-morfolín-2-il-Fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-piridín-2-carboxílico
(RS)-4-Cloro-N-(4-pirrolidín-3-ilmetil-fenil)-benzamida
3,4-Dicloro-N-((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(R)-3-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
- 30 3,4-Dicloro-N-((S)-4-piperidín-3-il-fenil)-benzamida
(S)-3-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
(RS)-3,4-Dicloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
(RS)-N-[4-(2-Pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida

- (RS)-4-Fluoro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
 (RS)-3-Cloro-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
 (RS)-4-Etoxi-N-[4-(2-pirrolidín-2-il-etil)-fenil]-benzamida
 (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-cloro-pirazín-2-carboxílico
 5 (S)-6-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
 (R)-5-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida
 (S)-5-Cloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)picolinamida
 (RS)-4-Cloro-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
 (RS)-5-Etoxi-N-(4-(2-(pirrolidín-2-il)etil)fenil)picolinamida
 10 (RS)-N-(4-(2-(Piperidín-2-il)etil)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida
 (RS)-3,4-Dicloro-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
 (RS)-4-Etil-N-(4-(2-(piperidín-2-il)etil)fenil)benzamida
 (RS)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido (RS)-5-etoxi-piridín-2-carboxílico
 15 (RS)-4-Metil-N-(4-(pirrolidín-3-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 20 (RS)-4-Metoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida
 (RS)-4-(benzyloxy)-N-(4-(morfolín-2-il)Fenil)benzamida
 (RS)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 Cloruro de (RS)- 2-(4-(6-cianonicotinamido)fenil)-morfolin-4-io
 25 (R)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (S)-4-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-4-Etil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (R)-4-Cloro-3-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 30 (S)-4-Cloro-3-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (R)-3-Cloro-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-3-Cloro-4-metoxi-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (R)-N-(4-(Pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

- (S)-N-(4-(Pirrolidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
- (RS)- 4-(4-Clorofenoxi)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (R)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
- (S)-6-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
- 5 (RS)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (RS)- 5-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
- (RS)-Metil 4-((4-(4-(morfolín-2-il)fenilcarbamoil)fenoxi)metil)benzoato
- (RS)-Metil 2-Cloro-4-(4-(4-(morfolín-2-il)Fenilcarbamoil)fenoxi)benzoato
- (RS)- 4-Ciclopropilmetoxi-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
- 10 (RS)-4-(Metiltio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (RS)-2-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
- (RS)-5,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
- (RS)- 4-(2-Clorometil-3-hidroxi-2-metil-propoxi)-N-(4-morfolín-2-il-fenil)-benzamida
- 15 (RS)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
- (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
- (R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
- (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
- (S)-3-Cloro-4-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
- 20 (S)-4-Cloro-3-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
- (S)-3,4-Dimetil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
- (R)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (S)-4-Cloro-2-fluoro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
- (RS)- N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniltiazol-5-carboxamida
- 25 (RS)- N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniltiazol-4-carboxamida
- (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida
- (S)-4-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
- (S)-4-(Etiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
- ((S)-4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico
- 30 ((R)-4-piperidín-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-pirazín-2-carboxílico
- (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
- (S)-6-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
- (S)-6-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida

- (RS)-6-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)nicotinamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-feniloxazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazín-2-carboxamida
 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-5-bromo-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida
 5 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-bromo-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
 (S)-3-Metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (S)-5-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida
 (S)-3-(Metiltio)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)benzamida
 (R)-3,4-Dimetil-N-(4-(piperidín-3-il)Fenil)benzamida
 10 (R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida
 (R)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (S)-3-Cloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (R)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
 (R)-4-(Metilthio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 15 (S)-4-(Metilthio)-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (R)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (S)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 (R)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (S)-2,6-Dicloro-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 20 (RS)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (R)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (S)-4-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)- 3-Metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(pirrolidín-1-il)nicotinamida
 25 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida
 (S)-2,6-Dicloro-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)isonicotinamida
 (S)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)isonicotinamida
 (R)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
 (S)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida
 30 (R)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (S)-2-Cloro-6-metil-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-2-(pirazín-2-il)tiazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(Piperidín-3-il)fenil)-6-propilnicotinamida

- (S)-6-Etil-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)nicotinamida
 (RS)-N-(4-(Morfolín-2-il)fenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida
 (RS)-2-Etoxi-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)isonicotinamida
 (S)-4-Cloro-2-yodo-N-(4-(morfolín-2-il)fenil)benzamida
 5 (S)-N-(4-(1,4-Oxazepán-2-il)fenil)-3-clorobenzamida
 3-Cloro-N-(4-((2S,6S)-6-metilmorfolín-2-il)fenil)benzamida
 3-Cloro-N-(4-((2S,5S)-5-metil-morfolín-2-il)fenil]-benzamida, o
 3-Cloro-N-[4-((2S,5R)-5-metil-morfolín-2-il)-fenil]-benzamida.
- 10 6. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-(CH_2)_q-O-$.
7. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 6, en los que los compuestos son:
- Fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
- 15 4-fluoro-fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 4-Cloro-fenil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-fluoro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 4-fluoro-bencil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
- 20 2-(3-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-trifluorometil-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(3-trifluorometil-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(2,5-difluoro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
- 25 2-(3,4-Dicloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 3-(4-Cloro-fenil)-propil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 indan-2-il éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-carbámico
 (RS)-1-(4-Cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etil éster de ácido (RS)-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-
- 30 carbámico, o
 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2,3-dihidro-1H-indén-2-il 4-(piperidín-3-il)fenilcarbamato.

8. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es $-O(CHR'')_q-$.

9. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 8, en los que los compuestos son:

- (S)-2-(4-clorofenoxi)-N-(4-(piperidín-3-il)fenil)acetamida, o
5 4-(piperidín-3-il)fenilcarbamato de (S)-4-clorobencilo

10. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es -CHR"-.

11. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 10, en los que los
10 compuestos son:

- (RS)-2-(4-Cloro-fenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-acetamida
(RS)-N-((RS)-4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida o
(RS)-N-(4-Pirrolidín-3-il-fenil)-2-(3-trifluoro-metoxi-fenil)-propionamida.

12. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que X es -CH₂CH₂-.
15

13. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 12, en los que los compuestos son:

- (RS)-3-(2-Clorofenil)-N-(4-pirrolidín-3-il-fenil)-propionamida o
20 (RS)-3-(4-Clorofenil)-N-(4-piperidín-3-il-fenil)-propionamida.

14. Los compuestos

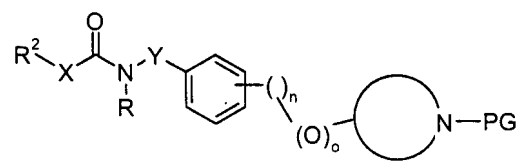
Clorhidrato de (RS)-4-cloro-N-(5-pirrolidín-3-il)piridin-2-il)benzamida y

Clorhidrato de (RS)-4-cloro-N-(5-piperidín-3-il)piridin-2-il)benzamida.

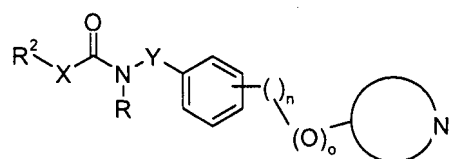
25

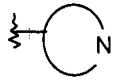
15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo dicho procedimiento:

a) cortar el grupo N-protector de los compuestos de fórmula:



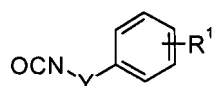
formando un compuesto de fórmula:



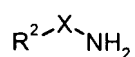
- 5 en la que  es un grupo heterocíclico seleccionado de entre piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o tiomorfolinilo, PG es un grupo N-protector seleccionado de entre -C(O)O-terc-butilo y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

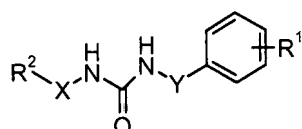
- 10 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



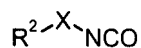
- 15 formando un compuesto de fórmula:



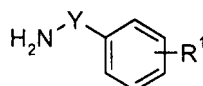
en el que X es un enlace o -CH₂, y las demás definiciones son tal como se ha indicado en la reivindicación 1, o

- 20 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

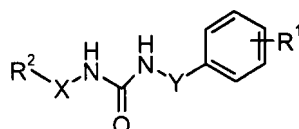
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



formando un compuesto de fórmula:



en el que las definiciones son tales como las indicadas en la reivindicación 1, y

- 5 si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos relacionados con estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, complicaciones diabéticas, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

17. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la utilización como sustancias activas terapéuticas en el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos relacionados con estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, complicaciones diabéticas, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

18. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos relacionados con estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación, complicaciones diabéticas, dislipemia, trastornos del consumo y asimilación de la energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

To:

Poppe, Regina
Grenzacherstrasse 124
4070 Basle
SUISSE

Date of mailing
(day/month/year) 02.03.2012

Applicant's or agent's file reference
Case 26295

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2010/070045

International filing date (day/month/year)
17.12.2010

Priority date (day/month/year)
22.12.2009

Applicant
F.Hoffmann-La Roche AG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Heim, Patrick

Tel. +49 89 2399-6070



PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 26295	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/116																	
International application No. PCT/EP2010/070045	International filing date (day/month/year) 17.12.2010	Priority date (day/month/year) 22.12.2009																
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D207A9																		
Applicant F.Hoffmann-La Roche AG																		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>14</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).																		
4. This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 15%;">☒ Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>☐ Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☐ Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☐ Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒ Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☐ Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☐ Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☐ Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>			☒ Box No. I	Basis of the report	☐ Box No. II	Priority	☐ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐ Box No. IV	Lack of unity of invention	☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐ Box No. VI	Certain documents cited	☐ Box No. VII	Certain defects in the international application	☐ Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒ Box No. I	Basis of the report																	
☐ Box No. II	Priority																	
☐ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																	
☐ Box No. IV	Lack of unity of invention																	
☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																	
☐ Box No. VI	Certain documents cited																	
☐ Box No. VII	Certain defects in the international application																	
☐ Box No. VIII	Certain observations on the international application																	
Date of submission of the demand 19.08.2011	Date of completion of this report 02.03.2012																	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Beligny, Samuel Telephone No. +49 89 2399-4029																	



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2010/070045

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-185 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 filed with the letter of

23-01-2012

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
 - ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2010/070045

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/070045

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Amendments

1. It is acknowledged that the amendments filed with the letter dated 23-01-2012 do not contravene the requirements of Article 19(2) PCT.

Novelty

2.1 It is acknowledged that following the amendments filed with the letter dated 23-01-2012 the subject-matter of present claims 1-18 is new vis-à-vis D1-D16.

2.2 Document D11 (US 2009/036420) discloses benzamide and nicotinamide derivatives having affinity to the trace amine associated receptors (TAARs), especially for TAAR1, useful in the treatment of Alzheimer's disease, and also metabolic disorders, eating disorders, diabetes, or obesity. The compounds of the present application are structurally close to the compounds of D11, but they do not overlap. They differ, among other things, in that R¹ has defined in the present application is heterocycloalkyl, when it can be only heteroaryl in D11. Document D11 is therefore not considered to be relevant for the matter of novelty.

Inventive Step

3. Document D11 is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of the present application.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further compounds having affinity with TAAR1 useful in the treatment of Alzheimer's disease, and also metabolic disorders, eating disorders, diabetes, or obesity.

The solution to this problem proposed in claims 1-14 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

The data given in the description show that the compounds of claims 1-14 have the desired activity.

Moreover, even if the compounds the present application are related to the compounds of D11, for the same use, the prior art does not suggest that the compounds of the present application would have the desired activity.

Therefore the subject-matter of claims 1-14 and 15-18 is considered to be inventive vis-à-vis the prior art D1-D16.

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2010/070045

Industrial Applicability

4. The subject-matter of claims 1-18 can find industrial applicability in the field of pharmacy, thus meets the requirements of Article 33(4) PCT.

EPO - Munich
GR

28. Jan. 2012

Registered / Einschreiben Case 26295 WO

Europäisches Patentamt

Erhardtstrasse 27

80469 München

Germany

Basel, January 23, 2012

Applicant: F. Hoffmann-La Roche AG
Application No.: PCT/EP2010/070045

Case: 26295 WO

This is in response to the Written Opinion of the International Preliminary Examination Authority according to PCT Rule 66, dated December 21, 2011 in the above-mentioned International Patent Application.

The following documents have been cited in view of novelty destroying subject matter:

D12: WO 2008/058033

D13: DE1083803

D14: J. Med. Chem., 2002, 45, 3794-3804

D15: US6,777,428

D16: WO2004/094380 and

D7: WO2004/03976

Our comments on the objections are as follows:

Document D12, Compound 1 in table 1, page 29

D12 discloses the compound No. 1 on page 29, table 1, which destroys novelty to claims 1, 2 and 14. To establish novelty over D12 and, in addition over D13 and D15, the definition -C(O)-heterocycloalkyl for R¹ in claim 1 has been removed.

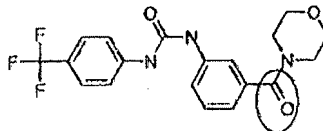
Representative: Regina Poppo

CH-4070 Basel
Switzerland

Tel. +41 61 - 6887154
Fax +41 61 - 6881395

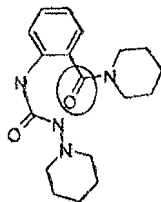
Compound No. 1 in table 1:

1-[3-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea



Document D13, Example 2,

The compound from example 2 of D13, which is 2-(ω-piperidyl-ureido)-benzoesäurepiperidid

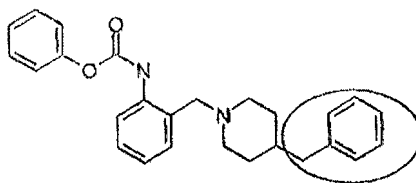


is no longer encompassed by the amended claim 1.

Document D14, compound 126

To exclude the compound 126, the substitution $-(CH_2)_p$ -aryl on the heterocyclyl group for R^1 have been deleted.

Compound 126: [2-(4-benzyl-piperidin-1-ylmethyl)phenyl]carbamic acid phenyl ester

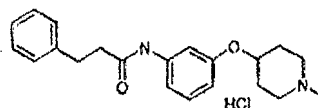


Document D15, a large number of novelty destroying compounds

There is a broad overlap with compounds of the present invention, if R^1 is $-C(O)$ -heterocycloalkyl in claim 1. Therefore, this group has been deleted, also in accordance with D12 and D13.

Document D16, compound 28

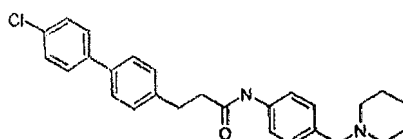
The compound 28 on page 80/81



N-[3-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-phenyl-propionamide has been specifically excluded at the end of claim 1 to overcome the novelty objections.

Document D7, compound 173

The compound 173, which is 3-(4'-chloro-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)propionamide,



has been specifically excluded at the end of claim 1 to establish novelty over D7.

Furthermore, with regard to Re Item VIII, claims 15 and 17 have been deleted.

The two specific compounds, which are not encompassed by the present set of claims, have been introduced in the new un-dependent claim 14.

The claim numbering has been amended accordingly.

Attached is a new set of claims, pages 186 - 196 and corresponding pages highlighting the amendments made.

The Examiner is respectfully requested to take the above considerations into account before issuing the International Preliminary Examination Report.

Representative:

Regina Poppe

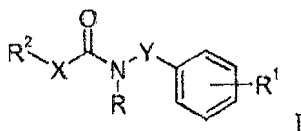
Regina Poppe
(GA 22363)

Enclosures: - as mentioned -

- 186 -

Claims

1. Compounds of formula



wherein

R is hydrogen or C₁₋₇-alkyl;R¹ is -(CH₂)_n-(O)_o-heterocycloalkyl, wherein the heterocycloalkyl group is optionally substituted by C₁₋₇-alkyl, hydroxyl or halogen;

n is 0, 1 or 2;

o is 0 or 1;

p is 0, 1 or 2;

R² is CF₃, cycloalkyl, optionally substituted by C₁₋₇-alkoxy or halogen, or is indan-2-yl, or is heterocycloalkyl, optionally substituted by heteroaryl, or is aryl or heteroaryl, wherein the aromatic rings are optionally substituted by one or two substituents, selected from C₁₋₇-alkyl, halogen, heteroaryl, hydroxy, CF₃, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂-cycloalkyl, OCH₂C(CH₂OH)(CH₂Cl)(CH₃), S-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, CH₂-C₁₋₇-alkoxy, C₁₋₇-alkinyl or cyano, or by-C(O)-phenyl, -O-phenyl, -O-CH₂-phenyl, phenyl or -CH₂-phenyl, and wherein the phenyl rings may optionally be substituted by halogen, -C(O)-C₁₋₇-alkyl, -C(O)OH or -C(O)O-C₁₋₇-alkyl, or the aromatic rings are optionally substituted by heterocycloalkyl, OCH₂-oxetan-3-yl or O-tetrahydropyran-4-yl, optionally substituted by C₁₋₇-alkyl;

X is a bond, -NR', -CH₂NH-, -CHR'', -(CHR'')_q-O-, -O-(CHR'')_q- or -(CH₂)₂-;

Y is a bond;

R' is hydrogen or C₁₋₇-alkyl,R'' is hydrogen, C₁₋₇-alkyl, CF₃, C₁₋₇-alkoxy,

q is 0, 1, 2 or 3;

or a pharmaceutically suitable acid addition salt thereof, with the exception of the compounds 2,2,2-trifluoro-N-[4-(piperidin-4-ylmethyl)-phenyl]acetamide, 4-(4-morpholinyl)-N-benzyloxycarbonylaniline

AMENDED SHEET

- 187 -

2-(2,4-dichloro-phenoxy)-N-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
 2-(4'-chloro-biphenyl-4-yloxy)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-acetamide
 1-(4'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-3-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-urea
 N-[3-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-phenyl-propioamide and
 3-(4'-chloro-biphenyl-4-yl)-N-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)propionamide.

2. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is NR' and R' is hydrogen.

3. Compounds of formula I according to claim 2, wherein the compounds are

(RS)-1-(4-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-urea
 1-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-urea
 (RS)-1-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-urea
 (RS)-1-(4-Chloro-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-urea
 (RS)-1-Phenyl-3-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-urea
 (RS)-1-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-urea
 (RS)-1-(3-Chloro-phenyl)-3-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-urea
 (RS)-1-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea
 (RS)-1-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-3-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-urea
 (RS)-1-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-3-(4-piperidin-3-yl-phenyl)-urea
 (RS)-1-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-3-(4-piperidin-3-yl-phenyl)-urea
 (RS)-1-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-3-[4-(2-pyrrolidin-3-yl-ethyl)-phenyl]-urea
 (RS)-1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-(2-pyrrolidin-3-yl-ethyl)-phenyl]-urea
 (RS)-1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-(2-piperidin-3-yl-ethyl)-phenyl]-urea
 (RS)-1-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea
 (RS)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)urea
 (RS)-1-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-3-p-tolylurea
 (RS)-1-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)urea
 (RS)-1-(3-Chlorophenyl)-3-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)urea
 (RS)-1-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-3-m-tolylurea
 (RS)-1-(2-Chlorophenyl)-3-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)urea
 (R)-1-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea or
 (S)-1-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea.

AMENDED SHEET

- 188 -

4. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is a bond.

5. Compounds of formula I according to claim 4, wherein the compounds are

(RS)-N-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-4-Chloro-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-N-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-4-trifluoromethyl-benzamide
 (RS)-2,4-Dichloro-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-3-Chloro-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-4-Chloro-N-[4-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-benzamide
 (RS)-4-Chloro-N-[4-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-benzamide
 (RS)-4-Chloro-N-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-benzamide
 (RS)-5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid (4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-6-Chloro-pyridine-3-carboxylic acid (4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-4-Ethoxy-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-4-Propyl-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-4-Ethynyl-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-4-Cyano-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-3,4-Dichloro-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 4-Chloro-N-(4-piperidin-4-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-4-Chloro-N-(4-piperidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 4-Chloro-N-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-benzamide
 4-Chloro-N-[4-((3RS,4RS)-4-fluoro-pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-benzamide
 (RS)-4-Chloro-N-[3-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-benzamide
 (RS)-6-Pyrazol-1-yl-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-nicotinamide
 (RS)-6-Chloro-N-(4-piperidin-3-yl-phenyl)-nicotinamide
 (RS)-4-Chloro-2-fluoro-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid (4-piperidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-4-Chloro-N-[4-(4-methyl-morpholin-2-yl)-phenyl]-benzamide
 (RS)-Quinoline-2-carboxylic acid (4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-Isoquinoline-1-carboxylic acid (4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-4-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid (4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid (4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-2-Fluoro-4-methoxy-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-N-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-nicotinamide

AMENDED SHEET

- 189 -

(RS)- 6-Methoxy-quinoline-2-carboxylic acid (4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-3-Chloro-N-(4-piperidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-3,4-Dichloro-N-(4-piperidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-4-Ethoxy-N-(4-piperidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-N-(4-Piperidin-3-yl-phenyl)-4-trifluoromethyl-benzamide
 (RS)-4-Chloro-2-fluoro-N-(4-piperidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-4-Chloro-N-(4-pyrrolidin-2-ylmethyl-phenyl)-benzamide
 (RS)-1-Chloro-isoquinoline-3-carboxylic acid (4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)- 4-Chloro-N-[4-(2-pyrrolidin-3-yl-ethyl)-phenyl]-benzamide
 (RS)-4-Chloro-N-[4-(2-piperidin-3-yl-ethyl)-phenyl]-benzamide
 4-Chloro-N-((R)-4-piperidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid [4-(2-pyrrolidin-3-yl-ethyl)-phenyl]-amide
 (RS)-N-(4-Piperidin-3-yl-phenyl)-4-propyl-benzamide
 (RS)-5-Trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (4-piperidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-5-Trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-5-Trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid (4-morpholin-2-yl-phenyl)-amide
 (RS)- 4-Chloro-N-[4-(2-pyrrolidin-2-yl-ethyl)-phenyl]-benzamide
 4-Chloro-N-((R)-4-morpholin-2-yl-phenyl)-benzamide
 4-Chloro-N-((S)-4-morpholin-2-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-4-Chloro-N-[4-(pyrrolidin-3-yloxymethyl)-phenyl]-benzamide
 (RS)-4-Chloro-2-fluoro-N-(4-morpholin-2-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-3,4-Dichloro-N-(4-morpholin-2-yl-phenyl)-benzamide
 (RS)-5-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid (4-morpholin-2-yl-phenyl)-amide
 (RS)-4-Chloro-N-(4-pyrrolidin-3-ylmethyl-phenyl)-benzamide
 3,4-Dichloro-N-((R)-4-piperidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (R)-3-Chloro-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 3,4-Dichloro-N-((S)-4-piperidin-3-yl-phenyl)-benzamide
 (S)-3-Chloro-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-3,4-Dichloro-N-[4-(2-pyrrolidin-2-yl-ethyl)-phenyl]-benzamide
 (RS)-N-[4-(2-Pyrrolidin-2-yl-ethyl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide
 (RS)-4-Fluoro-N-[4-(2-pyrrolidin-2-yl-ethyl)-phenyl]-benzamide
 (RS)-3-Chloro-N-[4-(2-pyrrolidin-2-yl-ethyl)-phenyl]-benzamide
 (RS)-4-Ethoxy-N-[4-(2-pyrrolidin-2-yl-ethyl)-phenyl]-benzamide
 (RS)-5-Chloro-pyrazine-2-carboxylic acid (4-piperidin-3-yl-phenyl)-amide

AMENDED SHEET

- 140 -

(S)-6-Chloro-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)nicotinamide
 (R)-5-Chloro-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)picolinamide
 (S)-5-Chloro-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)picolinamide
 (RS)-4-Chloro-N-(4-(2-(piperidin-2-yl)ethyl)phenyl)benzamide
 (RS)-5-Ethoxy-N-(4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethyl)phenyl)picolinamide
 (RS)-N-(4-(2-(Piperidin-2-yl)ethyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide
 (RS)-3,4-Dichloro-N-(4-(2-(piperidin-2-yl)ethyl)phenyl)benzamide
 (RS)-4-Ethynyl-N-(4-(2-(piperidin-2-yl)ethyl)phenyl)benzamide
 (RS)-N-(4-(Piperidin-3-yl)phenyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide
 (RS)-5-Ethoxy-pyridine-2-carboxylic acid (4-piperidin-3-yl-phenyl)-amide
 (RS)-4-Methyl-N-(4-(pyrrolidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-4-Methyl-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-4-Methoxy-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-4-Methyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-4-Methoxy-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-N-(4-(Piperidin-3-yl)phenyl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)picolinamide
 (RS)-4-(benzyloxy)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-6-chloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)nicotinamide
 (RS)-2-(4-(6-cyanonicotinamido)phenyl)morpholin-4-ium chloride
 (R)-4-Methyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (S)-4-Methyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-4-Ethoxy-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-4-Ethyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (R)-4-Chloro-3-methoxy-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (S)-4-Chloro-3-methoxy-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (R)-3-Chloro-4-methoxy-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (S)-3-Chloro-4-methoxy-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (R)-N-(4-(Pyrrolidin-3-yl)phenyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide
 (S)-N-(4-(Pyrrolidin-3-yl)phenyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide
 (RS)-4-(4-Chlorophenoxy)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (R)-6-Chloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)nicotinamide
 (S)-6-Chloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)nicotinamide
 (RS)-3-chloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide

AMENDED SHEET

- 191 -

(RS)- 5-chloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)nicotinamide
 (RS)-Methyl 4-((4-(4-(morpholin-2-yl)phenylcarbamoyl)phenoxy)methyl)benzoate
 (RS)-Methyl 2-chloro-4-(4-(4-(morpholin-2-yl)phenylcarbamoyl)phenoxy)benzoate
 (RS)- 4-Cyclopropylmethoxy-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-benzamide
 (RS)-4-(Methylthio)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-2-Chloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)isonicotinamide
 (RS)-5,6-Dichloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)nicotinamide
 (RS)- 4-(2-Chloromethyl-3-hydroxy-2-methyl-propoxy)-N-(4-(morpholin-2-yl)-phenyl)-benzamide
 (RS)-2,6-Dichloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)isonicotinamide
 (RS)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide
 (R)-N-(4-(Piperidin-3-yl)phenyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide
 (S)-N-(4-(Piperidin-3-yl)phenyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide
 (S)-3-Chloro-4-methyl-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (S)-4-Chloro-3-methyl-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (S)-3,4-Dimethyl-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (R)-4-Chloro-2-fluoro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (S)-4-Chloro-2-fluoro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (RS)- N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-2-phenylthiazole-5-carboxamide
 (RS)- N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-2-phenylthiazole-4-carboxamide
 (S)-N-(4-(Piperidin-3-yl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide
 (S)-4-(Methylthio)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (S)-4-(Ethylthio)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 5-Chloro-pyrazine-2-carboxylic acid ((S)-4-piperidin-3-yl-phenyl)-amide
 5-Chloro-pyrazine-2-carboxylic acid ((R)-4-piperidin-3-yl-phenyl)-amide
 (S)-N-(4-(Piperidin-3-yl)phenyl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide
 (S)-6-Methyl-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)nicotinamide
 (S)-6-(Methylthio)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)nicotinamide
 (RS)-6-Ethoxy-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)nicotinamide
 (RS)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-2-phenyloxazole-4-carboxamide
 (S)-N-(4-(Piperidin-3-yl)phenyl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazine-2-carboxamide
 (S)-5-Bromo-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)pyrazine-2-carboxamide 2,2,2-trifluoroacetate
 (S)-6-Bromo-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)nicotinamide 2,2,2-trifluoroacetate
 (S)-3-Methyl-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide

AMENDED SHEET

- 192 -

(S)-5-(Methylthio)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)pyrazine-2-carboxamide
 (S)-3-(Methylthio)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (R)-3,4-Dimethyl-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)benzamide
 (R)-N-(4-(Piperidin-3-yl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide
 (R)-3-Chloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (S)-3-Chloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (R)-N-(4-(Piperidin-3-yl)phenyl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide
 (R)-4-(Methylthio)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (S)-4-(Methylthio)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (R)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide
 (S)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)nicotinamide
 (R)-2,6-Dichloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)isonicotinamide
 (S)-2,6-Dichloro-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)isonicotinamide
 (RS)-2-Chloro-6-methyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)isonicotinamide
 (R)-4-Ethoxy-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (S)-4-Ethoxy-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-3-Methyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (RS)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)nicotinamide
 (RS)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-2-(trifluoromethyl)isonicotinamide
 (S)-2,6-Dichloro-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)isonicotinamide
 (S)-2-Chloro-6-methyl-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)isonicotinamide
 (R)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide
 (S)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamide
 (R)-2-Chloro-6-methyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)isonicotinamide
 (S)-2-Chloro-6-methyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)isonicotinamide
 (RS)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-2-(pyrazin-2-yl)thiazole-4-carboxamide
 (S)-N-(4-(Piperidin-3-yl)phenyl)-6-propylnicotinamide
 (S)-6-Ethyl-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)nicotinamide
 (RS)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxamide
 (RS)-2-Ethoxy-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)isonicotinamide
 (S)-4-Chloro-2-iodo-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 (S)-N-(4-(1,4-Oxazepan-2-yl)phenyl)-3-chlorobenzamide
 3-Chloro-N-(4-((2S,6S)-6-methylmorpholin-2-yl)phenyl)benzamide
 3-Chloro-N-[4-((2S,5S)-5-methyl-morpholin-2-yl)-phenyl]-benzamide or

AMENDED SHEET

- 143 -

3-Chloro-N-[4-((2S,5R)-5-methyl-morpholin-2-yl)-phenyl]-benzamide.

6. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is $-(CH_2)_q-O-$.

7. Compounds of formula I according to claim 6, wherein the compounds are

- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid phenyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 4-fluoro-phenyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 4-chloro-phenyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 4-fluoro-benzyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 2-(4-chloro-phenyl)-ethyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 2-(3-chloro-phenyl)-ethyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 2-(2,5-difluoro-phenyl)-ethyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 2-(3,4-dichloro-phenyl)-ethyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid (RS)-1-(4-chloro-phenyl)-ethyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid 3-(4-chloro-phenyl)-propyl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid indan-2-yl ester
- (RS)-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-carbamic acid (RS)-1-(4-chloro-phenyl)-2,2,2-trifluoro-ethyl ester or
- (S)-2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl 4-(piperidin-3-yl)phenylcarbamate 2,2,2-trifluoroacetate.

8. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is $-O(CHR'')_q-$.

9. Compounds of formula I according to claim 8, wherein the compounds are

- (S)-2-(4-Chlorophenoxy)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)acetamide or
- (S)-4-chlorobenzyl 4-(piperidin-3-yl)phenylcarbamate.

10. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is $-CHR''-$.

11. Compounds of formula I according to claim 10, wherein the compounds are

- (RS)-2-(4-Chloro-phenyl)-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-acetamide

AMENDED SHEET

- 194 -

(RS)-N-((RS)-4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide or
 (RS)-N-(4-Pyrrolidin-3-yl-phenyl)-2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-propionamide.

12. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is -CH₂CH₂-.

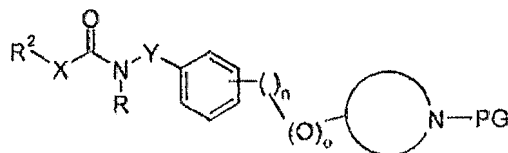
13. Compounds of formula I according to claim 12, wherein the compounds are
 (RS)-3-(2-Chloro-phenyl)-N-(4-pyrrolidin-3-yl-phenyl)-propionamide or
 (RS)-3-(4-Chloro-phenyl)-N-(4-piperidin-3-yl-phenyl)-propionamide.

14. The compounds

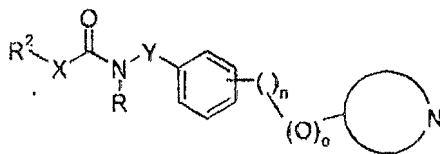
(RS)-4-chloro-N-(5-pyrrolidin-3-yl)pyridin-2-yl)benzamide hydrochloride and
 (RS)-4-chloro-N-(5-piperidin-3-yl)pyridin-2-yl)benzamide hydrochloride.

15. A process for the manufacture of a compound of formula I as defined in any one of claims 1 - 13, which process comprises

a) cleaving off the N-protecting group from compounds of formula



to a compound of formula



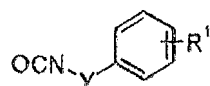
wherein  is a heterocyclic group selected from piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl or thiomorpholinyl, PG is a N-protecting group selected from -C(O)O-tert-butyl and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts, or

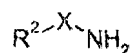
AMENDED SHEET

- 195 -

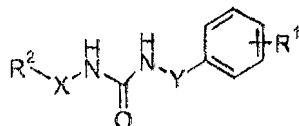
b) reacting a compound of formula



with a compound of formula



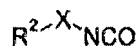
to a compound of formula



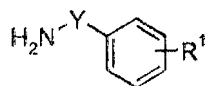
wherein X is a bond or $-\text{CH}_2-$ and the other definitions are as described in claim 1, or

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts or

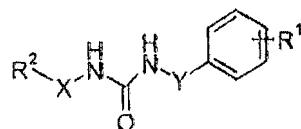
c) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula



wherein the definitions are as described in claim 1, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

16. Pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 – 13 and a pharmaceutical acceptable carrier and/or adjuvant for use in the treatment of depression, anxiety disorders, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), stress-related disorders, psychotic disorders, schizophrenia, neurological diseases,

AMENDED SHEET

- 196 -

Parkinson's disease, neurodegenerative disorders, Alzheimer's disease, epilepsy, migraine, hypertension, substance abuse, eating disorders, diabetic complications, dyslipidemia, disorders of energy consumption and assimilation, disorders and malfunction of body temperature homeostasis, disorders of sleep and circadian rhythm, and cardiovascular disorders.

17. Compounds according to any one of claims 1 – 13 for use as therapeutic active substances in the treatment of depression, anxiety disorders, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), stress-related disorders, psychotic disorders, schizophrenia, neurological diseases, Parkinson's disease, neurodegenerative disorders, Alzheimer's disease, epilepsy, migraine, hypertension, substance abuse, eating disorders, diabetic complications, dyslipidemia, disorders of energy consumption and assimilation, disorders and malfunction of body temperature homeostasis, disorders of sleep and circadian rhythm, and cardiovascular disorders.

18. The use of a compound according to any one of claims 1 – 13 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of depression, anxiety disorders, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), stress-related disorders, psychotic disorders, schizophrenia, neurological diseases, Parkinson's disease, neurodegenerative disorders, Alzheimer's disease, epilepsy, migraine, hypertension, substance abuse, eating disorders, diabetic complications, dyslipidemia, disorders of energy consumption and assimilation, disorders and malfunction of body temperature homeostasis, disorders of sleep and circadian rhythm, and cardiovascular disorders.

AMENDED SHEET

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario



Certificado

5. en Basel (Basilea)
6. el 18 de agosto 2004
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 8835/13376
9. Sello
Cancillería de Estado
de la ciudad de Basel (Basilea)
10. Firma
Fdo.: firma ilegible
Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
Maria Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 SET -3 P 12:12
mes
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

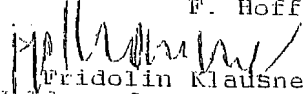
domiciled at 4070 Basel, Switzerland

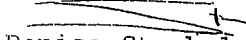
hereby appoint, ALICIA LLORED A and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLORED A and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLORED A and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2012
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuratorship


Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

(ss)

En el día de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stühli, quienes me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, Ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - No. 20

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

(ss)

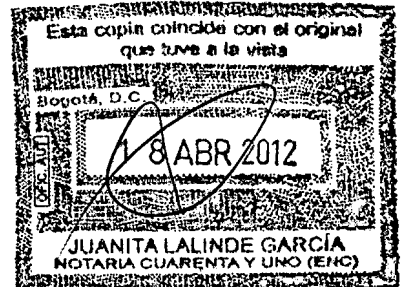
On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Stühli came both Swiss citizens and Swiss residents to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of August two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. J. P. Kuster

3. in his/her function as Att. Kuster

4. and certified by the seal of the Canton

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

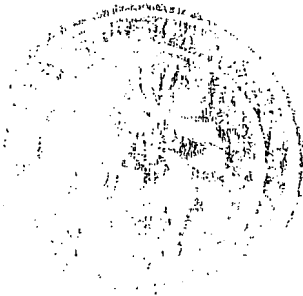
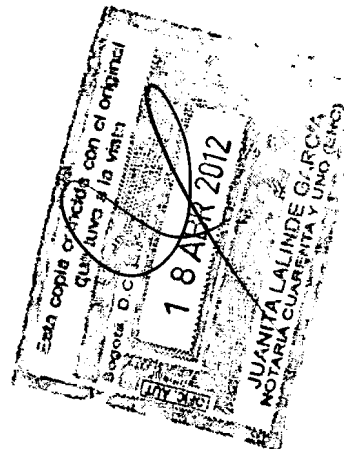
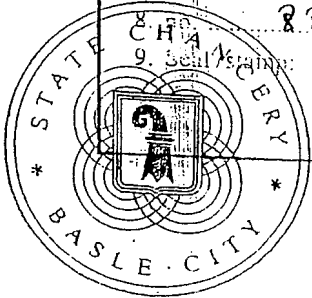
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 13 276

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]





No. 12-067324- -00000-0000

Fecha: 2012-04-24 15:56:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276

	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES
--	--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒	Indicación que se solicita una PCT
3 ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
276 ☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐