

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-106378

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO DERIVADOS DE N-PIPERIDINA COMO MODULADORES DE COR3

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/454 // 31/445 //
A61P3/04 // A61P25/00.

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 20/10/2006.

SS

Oficina de Comunicaciones

AS: 102.013



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106378- -00000-0000
Fee: 2006-10-20 15:39:22 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
Eve: 378 FASENACIONAL
1/5 411 PRESENTACION Folios: 190

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

22/10/06

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Kay Brickmann, Bryan J. Egner, Fabrizio Giordanetto, Tord Inghardt, Anna Linusson Jonsson, Fritiof Pontén

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; Umeå University, Organic Chemistry, S-901 87 Umeå, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2005/000411

Fecha 21-03-2005

Publicación Internacional No. WO/2005/090330 A1

Fecha 29-09-2005

6 Título (54): DERIVADOS DE N-PIPERIDINA COMO MODULADORES DE CCR³7 Clasificación Internacional (51) AGIK31/454 // 31/445 // AGIP3/04
AGIP25/00

8 Prioridad

SI ☒NO ☐(33) País de
Origen

SE

SE

(32) Fecha

22-03-2004

12-11-2004

(31) Número de Solicitud

0400718-3

0402780-1

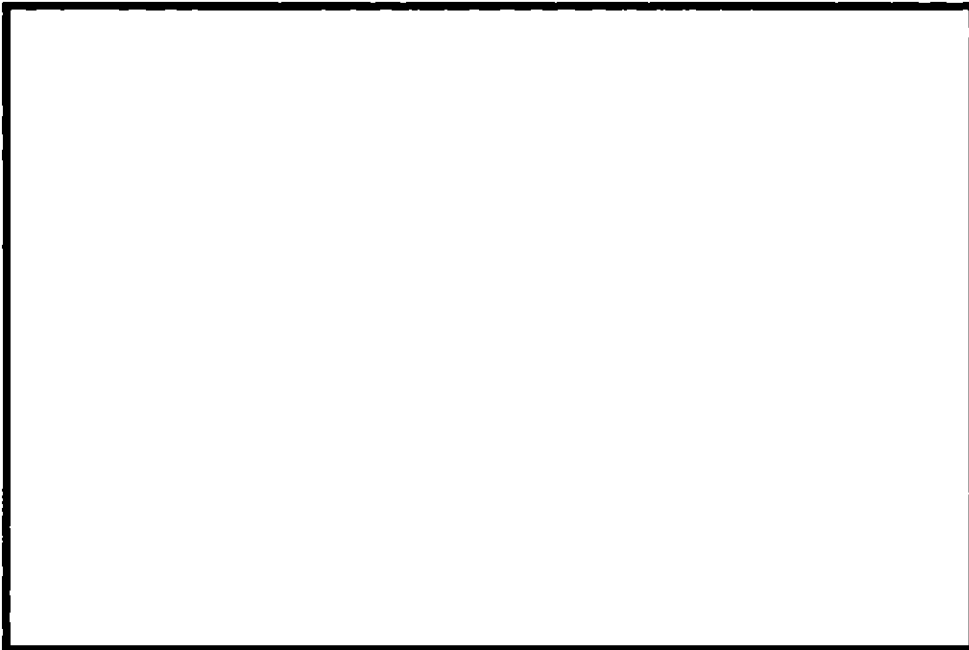
9 Comprobante de pago No. 08-59,353

Fecha 18-10-2006

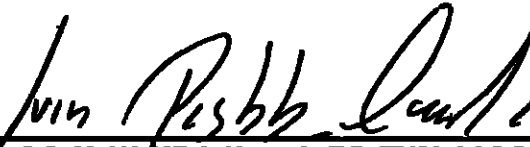
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106378- -00000-0000
Fec: 2006-10-20 15:38:22 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI
AM 411 REPRESENTACION Folio: 107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 59,353
FECHA : AGOSTO 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54972410	03/08/2006	39,480,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

folio 215
Trifolium lincetum

folio 6
Eutricha Polycnemum

102013

4

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
358, RUE DE LA PATENTE
CH-1202 GENÈVE 2
SUISSE

(43) International Publication Date
29 September 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/090330 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/12,
413/12, 417/12, A61K 31/454, 31/445, A61P 3/04, 25/00

[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(21) International Application Number:
PCT/SE2005/000411

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 21 March 2005 (21.03.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0400718-3 22 March 2004 (22.03.2004) SE
0402780-1 12 November 2004 (12.11.2004) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

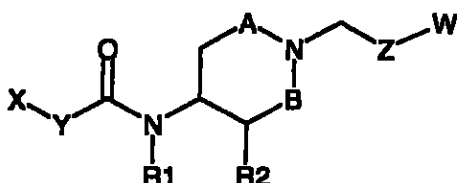
(75) Inventors/Applicants (for US only): BRICKMANN,
Kay [DE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Möl-
ndal (SE). EGNER, Bryan J. [GB/SE]; AstraZeneca R &
D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). GIORDANETTO,
Fabrizio [IT/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83
Mölndal (SE). INGHARDT, Tord [SE/SE]; AstraZeneca
R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LINUSSON
JONSSON, Anna [SE/SE]; Umeå University; Organic
Chemistry, S-901 87 Umeå (SE). PONTÉN, Fritiof

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: N-PIPERIDINE DERIVATIVES AS CCR3 MODULATORS



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula I, processes for preparing
such compounds, their use in the treatment of obesity, psychiatric
disorders, cognitive disorders, memory disorders, schizophrenia,
epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such
as dementia, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's
chorea and Alzheimer's disease and pain related disorders and to
pharmaceutical compositions containing them.

WO 2005/090330 A1

N-Piperidine derivatives as CCR3 modulators

Field of invention

- 5 The present invention relates to certain compounds of formula I-If, to processes for preparing such compounds, to their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, and to pharmaceutical compositions containing them.

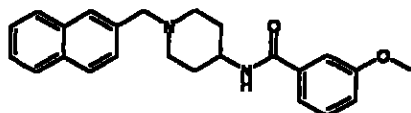
Background of the invention

- 10 Melanin concentrating hormone (MCH) is a cyclic peptide that was first isolated from fish over 15 years ago. In mammals, MCH gene expression is localised to the ventral aspect of the zona incerta and the lateral hypothalamic area (Breton et al., *Molecular and Cellular Neurosciences*, vol. 4, 271-284 (1993)). The latter region of the brain is associated with the control of behaviours such as eating and drinking, with arousal and with motor activity
- 15 (Baker, B., *Trends Endocrinol. Metab.* 5: 120-126(1994), vol. 5, No. 3, 120-126 (1994)). Although the biological activity in mammals has not been fully defined, recent work has indicated that MCH promotes eating and weight gain (US 5,849,708). Thus, MCH and its agonists have been proposed as treatments for anorexia nervosa and weight loss due to AIDS, renal disease, or chemotherapy. Similarly, antagonists of MCH can be used as a
- 20 treatment for obesity and other disorders characterised by compulsive eating and excessive body weight. MCH projections are found throughout the brain, including the spinal cord, an area important in processing nociception, indicates that agents acting through MCH1r, such as compounds of formula I, will be useful in treating pain.
- 25 Two receptors for MCH (MCH1r (Shimomura et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Aug 11;261(3):622-6) & MCH2r (Hilol et al. *J Biol Chem.* 2001 Jun 8;276(23):20125-9)) have been identified in humans, while only one (MCH1r) is present in rodent species (Tan et al. *Genomics* 2002 Jun;79(6):785-92). In mice lacking MCH1r, there is no increased feeding response to MCH, and a lean phenotype is seen, suggesting that this receptor is
- 30 responsible for mediating the feeding effect of MCH (Marsh et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*
-

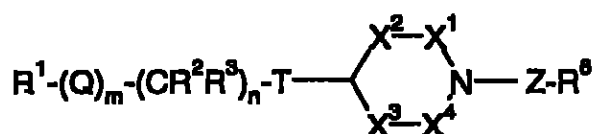
USA, 2002 Mar 5;99(5):3240-5). In addition, MCH receptor antagonists have been demonstrated to block the feeding effects of MCH (Takekawa et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2002 Mar 8;438(3):129-35), and to reduce body weight & adiposity in diet-induced obese rats (Borowsky et al. *Nature Med.* 2002 Aug;8(8):825-30). The conservation of distribution and sequence of MCH1r suggest a similar role for this receptor in man and rodent species. Hence, MCH receptor antagonists have been proposed as a treatment for obesity and other disorders characterised by excessive eating and body weight.

WO 03/106452 discloses certain 1-substituted-4-(substituted amino)piperidines which are alleged to be MCH-1r antagonists.

An abstract (No. 343 Vu V. Ma et al.) from the 224th ACS meeting in Boston, MA, USA presents an MCH receptor antagonist for the potential treatment of obesity, with the following structure:



WO 01/14333 and GB 2 373 186 disclose that compounds of the following formula:



wherein

Z is CR^4R^5 , $C(O)$ or $CR^4R^5-Z^1$;

Z^1 is C_{1-4} alkylene (such as CH_2), C_{2-4} alkenylene (such as $CH=CH$) or $C(O)NH$;

R^1 represents a C_1 - C_{12} alkyl group optionally substituted by one or more substituents independently selected from cyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy (such as methoxy or ethoxy),

C_1 - C_6 alkylthio (such as methylthio), C_3 - C_7 cycloalkyl (such as cyclopropyl), C_1 - C_6 alkoxycarbonyl (such as methoxycarbonyl) and phenyl (itself optionally substituted by one or more of halogen, nitro, cyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl (such as CF_3), phenyl(C_1 - C_6

alkyl) (such as benzyl), C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, S(O)₂(C₁-C₆ alkyl), C(O)NH₂, carboxy or C₁-C₆ alkoxycarbonyl); or

R¹ represents C₂-C₆ alkenyl optionally substituted by phenyl (itself optionally substituted by one or more of halogen, nitro, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, phenyl(C₁-C₆ alkyl), C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, S(O)₂(C₁-C₆ alkyl), C(O)NH₂, carboxy or C₁-C₆ alkoxycarbonyl); or

R¹ represents a 3- to 14-membered saturated or unsaturated ring system which optionally comprises up to two ring carbon atoms that form carbonyl groups and which optionally further comprises up to 4 ring heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur, wherein the ring system is optionally substituted by one or more substituents independently selected from: halogen, cyano, nitro, oxo, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkoxy(C₁-C₆ alkyl), C₃-C₇ cycloalkyl(C₁-C₆ alkyl), C₁-C₆ alkylthio(C₁-C₆ alkyl), C₁-C₆ alkylcarbonyloxy(C₁-C₆ alkyl), C₁-C₆ alkylS(O)₂(C₁-C₆ alkyl), aryl(C₁-C₆ alkyl), heterocyclyl(C₁-C₆ alkyl), arylS(O)₂(C₁-C₆ alkyl), heterocyclylS(O)₂(C₁-C₆ alkyl), aryl(C₁-C₆ alkyl)S(O)₂, heterocyclyl(C₁-C₆ alkyl)S(O)₂, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkoxy, carboxy-substituted C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ hydroxyalkoxy, C₁-C₆ alkylcarboxy-substituted C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, heterocyclioxy, C₁-C₆ alkylthio, C₃-C₇ cycloalkyl(C₁-C₆ alkylthio), C₃-C₆ alkynylthio, C₁-C₆ alkylcarbonylamino, C₁-C₆ haloalkylcarbonylamino, SO₃H, -NR⁷R⁸, -C(O)NR²³R²⁴, S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, S(O)₂R²⁰, R²⁵C(O), carboxyl, C₁-C₆ alkoxycarbonyl, aryl and heterocyclyl; wherein the foregoing aryl and heterocyclyl moieties are optionally substituted by one or more of halogen, oxo, hydroxy, nitro, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, phenyl(C₁-C₆ alkyl), C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, S(O)₂(C₁-C₆ alkyl), C(O)NH₂, carboxy or C₁-C₆ alkoxycarbonyl;

m is 0 or 1;

Q represents an oxygen or sulphur atom or a group NR⁹, C(O), C(O)NR⁹, NR⁹C(O) or CH=CH;

n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 provided that when n is 0, then m is 0;

each R² and R³ independently represents a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group, or

(CR²R³)_n represents C₃-C₇ cycloalkyl optionally substituted by C₁-C₄ alkyl;

T represents a group NR¹⁰, C(O)NR¹⁰, NR¹¹C(O)NR¹⁰ or C(O)NR¹⁰NR¹¹;

X^1 , X^2 , X^3 and X^4 are, independently, CH_2 , CHR^{12} {wherein each R^{12} is, independently, C_1 - C_4 alkyl or C_3 - C_7 cycloalkyl(C_1 - C_4 alkyl)} or $C=O$; or, when they are CHR^{12} , the R^{12} groups of X^1 and X^3 or X^4 , or, X^2 and X^3 or X^4 join to form a two or three atom chain which is CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2 or CH_2SCH_2 ; provided always that at least two

of X^1 , X^2 , X^3 and X^4 are CH_2 ;

R^4 and R^5 each independently represent a hydrogen atom or a C_1 - C_4 alkyl group;

R^6 is aryl or heterocyclyl, both optionally substituted by one or more of: halogen, cyano, nitro, oxo, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy(C_1 - C_6 alkyl), C_3 - C_7 cycloalkyl(C_1 - C_6 alkyl), C_1 - C_6 alkylthio(C_1 - C_6 alkyl), C_1 - C_6 alkylcarbonyloxy(C_1 - C_6 alkyl), C_1 - C_6 alkyl $S(O)_2$ (C_1 - C_6 alkyl), aryl(C_1 - C_6 alkyl), heterocyclyl(C_1 - C_6 alkyl), aryl $S(O)_2$ (C_1 - C_6 alkyl), heterocyclyl $S(O)_2$ (C_1 - C_6 alkyl), aryl(C_1 - C_6 alkyl) $S(O)_2$, heterocyclyl(C_1 - C_6 alkyl) $S(O)_2$, C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkoxy, carboxy-substituted C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 hydroxyalkoxy, C_1 - C_6 alkylcarboxy-substituted C_1 - C_6 alkoxy, aryloxy, heterocyclyloxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_3 - C_7 cycloalkyl(C_1 - C_6 alkylthio), C_3 - C_6 alkynylthio, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 haloalkylcarbonylamino, SO_3H , $-NR^{16}R^{17}$, $-C(O)NR^{21}R^{22}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $R^{26}C(O)$, carboxyl, C_1 - C_6 alkoxy-carbonyl, aryl and heterocyclyl; wherein the foregoing aryl and heterocyclyl moieties are optionally substituted by one or more of halogen, nitro, cyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, phenyl(C_1 - C_6 alkyl), C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, $S(O)_2$ (C_1 - C_6 alkyl), $C(O)NH_2$, carboxy or C_1 - C_6 alkoxy-carbonyl;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} and R^{24} are, independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl(C_1 - C_4 alkyl) or phenyl(C_1 - C_6 alkyl); and,

R^{15} and R^{20} are, independently, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl(C_1 - C_4 alkyl) or C_1 - C_6 alkyl optionally substituted by phenyl;

R^{25} and R^{26} are, independently, C_1 - C_6 alkyl or phenyl (optionally substituted by one or more of halogen, nitro, cyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, phenyl(C_1 - C_6 alkyl), C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, $S(O)_2$ (C_1 - C_6 alkyl), $C(O)NH_2$, carboxy or C_1 - C_6 alkoxy-carbonyl);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or solvate thereof, or a solvate of a salt thereof;

provided that when T is C(O)NR¹⁰ and R¹ is optionally substituted phenyl then n is not 0, have activity as modulators of chemokine receptor activity.

Compound 2-(4-chlorophenoxy)-N-{1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]piperidin-4-yl}-acetamide is specially disclosed. Hence, all compounds disclosed in these applications as
5 examples are disclaimed from the compound claims of the present invention.

There is an unmet need for MCH receptor antagonists that are more potent, more selective, more bioavailable and produce less side effects than known compounds in this field.

10 Summary of the invention

It is an object of the present invention to provide compounds, which are useful in treating obesity and related disorders, psychiatric disorders, neurological disorders and pain. This object has been reached in that a compound of formula I to If have been provided for use
15 as a MCH receptor antagonist.

According to another aspect of the invention a pharmaceutical formulation is provided comprising a compound of formula I to If, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

20

According to a further aspect of the invention, the use of a compound of formula I to If is provided, in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of conditions associated with obesity.

25 According to yet another aspect of the invention, a method is provided of treating obesity, psychiatric disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, bipolar disorder, ADHD, cognitive disorders, memory disorders, schizophrenia, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders and pain related disorders, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of Formula I to If to a patient in need
30 thereof.

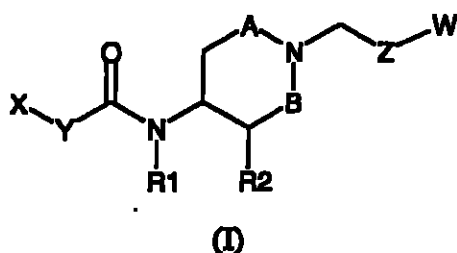
According to another aspect of the invention, a process for the preparation of compounds of formula I to If is provided.

According to a further aspect of the invention, a method is provided of treating obesity, type II diabetes, Metabolic syndrome and prevention of type II diabetes comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to If to a patient in need thereof.

Compounds of the present invention have the advantage that they may be more potent, more selective, more efficacious in vivo, be less toxic, be longer acting, produce fewer side effects, be more easily absorbed, be less metabolised and/or have a better pharmacokinetic profile than, or have other useful pharmacological or physicochemical properties over, compounds known in the prior art.

Description of the invention

The present invention relates to compounds of the general formula I



wherein X represents phenyl, naphthyl pyrrolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinolinyl, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[b]thienyl or benzimidazolyl,

wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group, phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl,

wherein the aromatic substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be substituted by fluoro, chloro or cyano, or

X represents a diphenylmethyl or a dipyridinylmethyl group, optionally independently substituted at the aryl group(s) by one or more cyano, halo, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂, SCH₂ (wherein the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH, wherein each carbon in Y is optionally substituted by 1 or 2 methyl groups and/or 1 or 2 fluoro,

R¹ represents H or a C₁₋₄alkyl group,

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents CH₂, R₂ represents H or F, Z represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each Z is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, or W is optionally substituted with a trifluoromethylsulfonyl or a 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as tautomers, optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof,

with the proviso that 2-(4-chlorophenoxy)-N-{1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]piperidin-4-yl}acetamide is excluded.

Particular groups now follow in which some of X, Y, Z, W, R¹ and R² in compounds of formula I are further defined. It will be understood that such group definitions may be used where appropriate with any of the other group definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

In one embodiment of the invention, X represents a phenyl or pyridyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or X represents a diphenylmethyl or a dipyridinylmethyl group, optionally substituted at the aryl group(s) by one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH_2 or SCH_2 (both in which the heteroatom is connected to X), CH_2CH_2 or $\text{CH}=\text{CH}$,

R^1 is hydrogen or methyl

A represents $(\text{CH}_2)_n$, wherein n is 0 or 1 and B represents $(\text{CH}_2)_m$, wherein m is 0 or 1,

R^2 represents H or, when A and B are identical and represents CH_2 , R_2 represents H or F,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W),

as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof.

In another embodiment of the invention, X represents naphthyl, quinolinyl, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[b]thienyl, or benzimidazolyl,

wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C_{1-4} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, or a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C_{1-3} alkyl group,

Y is OCH_2 or SCH_2 (wherein the heteroatom is connected to X), CH_2CH_2 or $\text{CH}=\text{CH}$,

R^1 is hydrogen or methyl,

A represents $(\text{CH}_2)_n$, wherein n is 0 or 1 and B represents $(\text{CH}_2)_m$, wherein m is 0 or 1,

R^2 represents H or, when A and B are identical and represents CH_2 , R_2 represents H or F,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof.

In yet another embodiment of the invention, X represents a phenyl or pyridyl group optionally substituted by one or more halogen and is further substituted by a phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl group, wherein the substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be further substituted by one or more fluoro, chloro or cyano

Y is OCH_2 or SCH_2 (wherein the heteroatom is connected to X), CH_2CH_2 or $\text{CH}=\text{CH}$, R^1 is hydrogen or methyl,

A represents $(\text{CH}_2)_n$, wherein n is 0 or 1 and B represents $(\text{CH}_2)_m$, wherein m is 0 or 1,

R^2 represents H or, when A and B are identical and represents CH_2 , R_2 represents H or F,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof.

In one embodiment of the invention, X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or X represents a diphenylmethyl or a dipyridinylmethyl group, optionally substituted at the aryl group(s) by one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂ (in which the heteroatom is connected to X),

R¹ is hydrogen,

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents C=CH₂, R₂ represents H or F,

5 Z is thienyl, furyl or pyrrolyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one
10 trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W),

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

In a further embodiment of the invention, X represents a phenyl group substituted with one
15 or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or X represents a diphenylmethyl group, optionally substituted at the phenyl group(s) by one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂ (in which the heteroatom is connected to X),

R¹ is hydrogen,

20 A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents C=CH₂, R₂ represents H or F,

Z is 2,5-thienyl (where position 2 is linked to group W),

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl,
25 isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W),

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

30

In another embodiment of the invention, X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or X

represents a diphenylmethyl group, optionally substituted (at the phenyl group(s)) by one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂ (in which the heteroatom is connected to X),

R¹ is hydrogen,

5 A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents CH₂, R₂ represents H or F,

Z is 2,5-furyl (where position 2 is linked to group W),

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, 10 isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W),

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

15

In yet another embodiment of the invention, X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or X represents a diphenylmethyl group, optionally substituted at the phenyl group(s) by one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

20 Y is OCH₂ (in which the heteroatom is connected to X),

R¹ is hydrogen,

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents CH₂, R₂ represents H or F,

Z is 1,3-1H pyrrolyl (in which the heteroatom is connected to W),

25 W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent 30 aromatic carbon atoms in W),

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

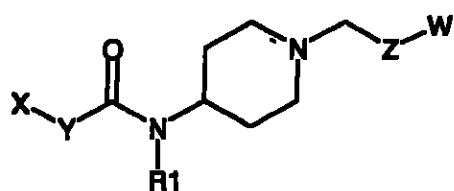
In one group of compounds of formula I, Z is pyrrolyl and in another group of compounds, Z is 1,3-1*H* pyrrolyl (in which the heteroatom is connected to W).

5 In yet another group of compounds of formula I, Y is OCH₂.

In a further group of compounds of Formula I, W is phenyl or 2-pyridyl, optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethyl or trifluoromethylsulfonyl.

10

The invention also relates to compounds of the general formula Ia



(Ia)

15 wherein X represents a 5-10 membered aryl or a heterocyclic group selected from pyrrolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinolinyl, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[*b*]thienyl, benzimidazolyl,

wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a
20 C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group, phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl, wherein the aromatic substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be substituted by fluoro, chloro or cyano,

25 Y is OCH₂, SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH, wherein each carbon in Y is optionally substituted by 1-2 methyl groups and/or 1-2 fluoride,

R¹ represents H or a C₁₋₄ alkyl group,

Z represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each Z is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, as well as tautomers, optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof,

with the proviso that 2-(4-chlorophenoxy)-N-{1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]piperidin-4-yl}acetamide is excluded.

Particular groups now follow in which some of X, Y, Z, W, and R¹ in compounds of formula Ia are further defined. It will be understood that such group definitions may be used where appropriate with any of the other group definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

In a particular group of compounds of formula Ia, X represents a phenyl or pyridyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂ or SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X) CH₂CH₂ or CH=CH,

R¹ is hydrogen or methyl,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another particular group of compounds of formula Ia, X represents naphthyl or a heteroaryl ring selected from quinolinyl, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[b]thienyl, or benzimidazolyl,

wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group,

Y is OCH₂ or SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X) CH₂CH₂ or CH=CH, R¹ is hydrogen or methyl,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

In yet another group of compounds of formula Ia, X represents a phenyl or pyridyl group optionally substituted by one or more halogen and substituted by a phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl group, wherein the substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be further substituted by one or more fluoro, chloro or cyano,

Y is OCH₂ or SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X) CH₂CH₂ or CH=CH, R¹ is hydrogen or methyl,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by

one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 3 In a further particular group of compounds of formula Ia, X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is preferably OCH_2 (in which the heteroatom is connected to X),

R^1 is hydrogen,

- 10 Z is thienyl, furyl or pyrrolyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

- 15 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another particular group of compounds of formula Ia, X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

- 20 Y is OCH_2 (in which the heteroatom is connected to X),

R^1 is hydrogen,

Z is 2,5-thienyl (where position 2 is linked to group W),

- W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, 25 isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

- In a further particular group of compounds of formula Ia, X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

30 Y is OCH_2 (in which the heteroatom is connected to X),

R¹ is hydrogen,

Z is 2,5-furyl (where position 2 is linked to group W),

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another particular group of compounds of formula Ia, X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂

R¹ is hydrogen,

Z is 1,3-1H pyrrolyl (in which the heteroatom is connected to W).

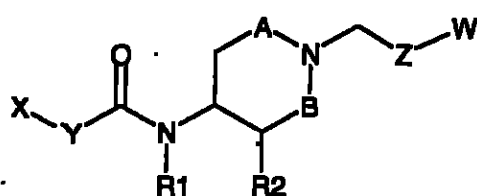
W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

In one group of compounds of formula Ia, Z is pyrrolyl and in another group of compounds, Z is 1,3-1H pyrrolyl (in which the heteroatom is connected to W).

In yet another group of compounds of formula Ia, Y is OCH₂.

In a further group of compounds of Formula Ia, W is phenyl or 2-pyridyl, optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl.

The invention further relates to compounds of the general formula Ib



(Ib)

wherein X represents a diphenylmethyl or a dipyridinylmethyl group, optionally independently substituted (at the aryl group(s)) by one or more cyano, halo, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂, SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH, wherein each carbon in Y is optionally substituted by 1 or 2 methyl groups and/or 1 or 2 fluoro,

R¹ represents H or a C₁₋₄alkyl group,

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

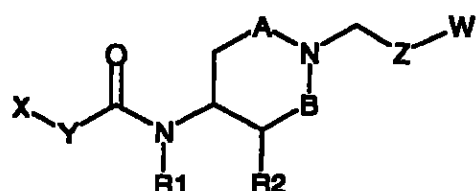
R² represents H or, when A and B are identical and represents CH₂, R₂ represents H or F,

Z represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each Z is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, or W is optionally substituted with a trifluoromethylsulfonyl or a 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W),

as well as tautomers, optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further relates to compounds of the general formula Ic



(Ic)

wherein X represents phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinolinyl, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[b]thienyl or benzimidazolyl,

wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group, phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl, wherein the aromatic substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be substituted by fluoro, chloro or cyano, or

X represents a diphenylmethyl or a dipyridinylmethyl group, optionally substituted at the aryl group(s) by one or more cyano, halo, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂, SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH, wherein each carbon in Y is optionally substituted by 1 or 2 methyl groups and/or 1 or 2 fluoro,

R¹ represents H or a C₁₋₄alkyl group,

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0,

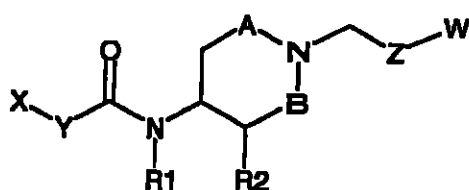
R² represents H,

Z represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each Z is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by

one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, or W is optionally substituted with a trifluoromethylsulfonyl or a 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as tautomers, optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further relates to compounds of the general formula Id



(Id)

wherein X represents phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinolinyl, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[b]thienyl or benzimidazolyl,

wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group, phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl, wherein the aromatic substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be substituted by fluoro, chloro or cyano, or

X represents a diphenylmethyl or a dipyridinomethyl group, optionally substituted at the aryl group(s) by one or more cyano, halo, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂, SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH,

wherein each carbon in Y is optionally substituted by 1 or 2 methyl groups and/or 1 or 2 fluoro,

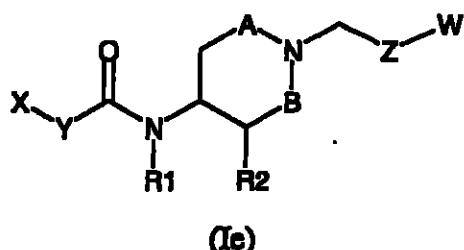
R¹ represents H or a C₁₋₄alkyl group,

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 1, or vice versa, R² represents H,

Z represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each Z is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, or W is optionally substituted with a trifluoromethylsulfonyl or a 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as tautomers, optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further relates to compounds of the general formula Ie



wherein X represents phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinoliny, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[b]thienyl or benzimidazolyl,

wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group, phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl, wherein the aromatic substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be substituted by fluoro, chloro or cyano, or

X represents a diphenylmethyl or a dipyridinylmethyl group, optionally substituted at the aryl group(s) by one or more cyano, halo, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂, SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH, wherein each carbon in Y is optionally substituted by 1 or 2 methyl groups and/or 1 or 2 fluoro,

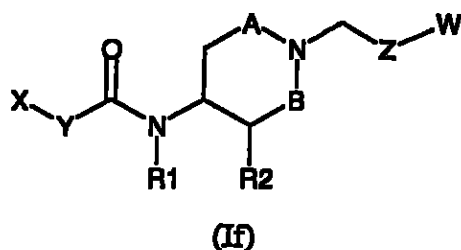
R¹ represents H or a C₁₋₄alkyl group,

A and B both represents CH₂, R₂ represents F,

Z represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each Z is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, or W is optionally substituted with a trifluoromethylsulfonyl or a 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as tautomers, optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further relates to compounds of the general formula If



wherein X represents phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl,

pyridazinyl, quinolinyl, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[*b*]thienyl or benzimidazolyl,

wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group, phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl, wherein the aromatic substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be substituted by fluoro, chloro or cyano, or

X represents a diphenylmethyl or a dipyridinylmethyl group, optionally substituted at the aryl group(s) by one or more cyano, halo, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂, SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH, wherein each carbon in Y is optionally substituted by 1 or 2 methyl groups and/or 1 or 2 fluoro,

R¹ represents H or a C₁₋₄alkyl group,

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents CH₂, R₂ represents H or F,

Z represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each Z is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is substituted by a trifluoromethylsulfonyl or a 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as tautomers, optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof,

The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to pharmaceutically acceptable acid addition salts. A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I-If

is, for example, an acid-addition salt of a compound of Formula I-If which is sufficiently basic, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid such as:

(1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid; cyclohexylsulfamic acid; phosphoric acid; dimethylphosphoric acid; p-toluenesulfonic acid; L-lysine; L-lysine hydrochloride; 5 saccharinic acid; methanesulfonic acid; hydrobromic acid; hydrochloric acid; sulphuric acid; 1,2-ethanedisulfonic acid; (+/-)-camphorsulfonic acid; ethanesulfonic acid; nitric acid; p-xylenesulfonic acid; 2-mesitylenesulfonic acid; 1,5-naphthalenedisulfonic acid; 1-naphthalenesulfonic acid; 2-naphthalenesulfonic acid; benzenesulfonic acid; maleic acid; D-glutamic acid; L-glutamic acid; D,L-glutamic acid; L-arginine; glycine; salicylic acid; 10 tartaric acid; fumaric acid; citric acid; L-(-)-malic acid; D,L-malic acid and D-gluconic acid.

Throughout the specification and the appended claims, a given chemical formula or name shall encompass all tautomers, all stereo and optical isomers and racemates thereof as well 15 as mixtures in different proportions of the separate enantiomers, where such isomers and enantiomers exist, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof. Isomers may be separated using conventional techniques, e.g. chromatography or fractional crystallisation. The enantiomers may be isolated by separation of racemate for example by fractional crystallisation, resolution or HPLC. The diastereomers may be isolated by separation of 20 isomer mixtures for instance by fractional crystallisation, HPLC or flash chromatography. Alternatively the stereoisomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions, which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, with a chiral reagent. All stereoisomers are included within the scope of the invention.

25 The following definitions shall apply throughout the specification and the appended claims.

Unless otherwise stated or indicated, the term "alkyl" denotes either a straight, branched or 30 cyclic alkyl group. Examples of said alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl,

cyclopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl and t-butyl. Preferred alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl and tertiary butyl.

Unless otherwise stated or indicated, the term "alkoxy" denotes a group O-alkyl, wherein
5 alkyl is as defined above.

Unless otherwise stated or indicated, the term "halo" shall mean fluorine, chlorine, bromine or iodine.

10 Specific compounds of the invention include one or more of the following:

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-[(1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({1-[4-(methoxyphenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}piperidin-4-yl)acetamide
15

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({1-[2-chlorophenyl]-1H-pyrrol-3-yl]methyl}piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

20 2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({1-[3-chlorophenyl]-1H-pyrrol-3-yl]methyl}piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-(4-pyridin-2-ylbenzyl)piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({5-(4-chlorophenyl)-2-furyl]methyl}piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide
25

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-[3-(1H-pyrrol-1-yl)benzyl]piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-(3-pyridin-2-ylbenzyl)piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({5-(2,4-dichlorophenyl)-2-furyl]methyl}piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({5-[1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

N-(1-{[1-(4-bromophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}piperidin-4-yl)-2-(3-chlorophenoxy)acetamide

5 2-(3-chlorophenoxy)-N-methyl-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-[(3-chlorophenyl)thio]-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

10 2-(pyridin-3-yloxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[1-({1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

15 2-(3-cyanophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-fluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

20 2-(3-cyanophenoxy)-N-[1-({5-[1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(2-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-furyl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

25 2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-{[1-(4-cyanophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl}piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-cyanophenoxy)-N-(1-{[5-(2,4-dichlorophenyl)-2-furyl]methyl}piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-cyanophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[5-chloropyrimidin-2-yl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

5 3-(3-chlorophenyl)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]propanamide

(2*E*)-3-(3-chlorophenyl)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acrylamide

10 2-(3,5-difluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(2,6-diisopropylphenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-isopropylphenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

15 2-(2-cyanophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(isoquinolin-5-yloxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

20 2-(3,4-difluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

25 2-(biphenyl-3-yloxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide,

2-(4-chlorophenoxy)-2-methyl-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]propanamide,

2-(3-chlorophenoxy)-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methyl)azetidin-3-yl]acetamide

2-(diphenylmethoxy)-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methyl)piperidin-4-yl]acetamide

5 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methyl)piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methyl)piperidin-4-yl]acetamide

10 2-(3,4-difluorophenoxy)-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methyl)pyrrolidin-3-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-*N*-{1-[1-({4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl}-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}acetamide

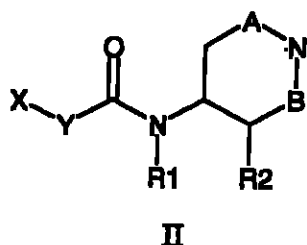
2-(3-chlorophenoxy)-*N*-(1-{[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrol-3-yl]methyl}piperidin-4-yl)acetamide

15 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Methods of preparation

The compounds of the invention may be prepared as outlined below according to any of the following methods. However, the invention is not limited to these methods, the
20 compounds may also be prepared as described for structurally related compounds in the prior art.

Compounds of formula I as well as Ia-If may be prepared by reacting a compound of formula II



in which X, Y and R¹, R², A and B are as previously defined,
with a compound of formula III

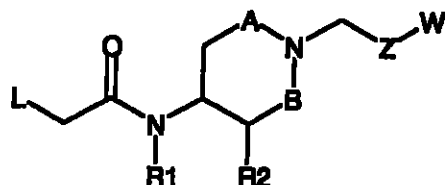


III

in which Z and W are as previously defined.

For example, a compound of formula II and a compound of formula III may be reacted together at a temperature in the range of 0°C to 150°C, preferably in the range of 20°C to 80°C in the presence of a solvent, for example methanol, DCM, CHCl₃, THF or dioxane, in the presence of a reducing agent, for example sodium cyanoborohydride (optionally polymer supported) or sodium triacetoxyborohydride (optionally polymer supported). Optionally, a catalytic amount of an acid, e.g. acetic acid, may be added to the reaction mixture.

Alternatively, compounds of formula I as well as Ia-If may be prepared by reacting a compound of formula IV,



IV

in which R¹, R², A, B, Z and W are as previously defined and where L is a leaving group such as halo or methanesulfonyloxy, with a compound of formula V

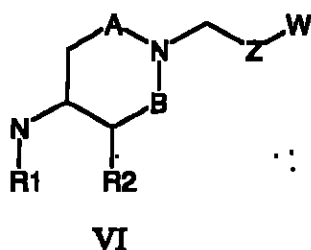


V

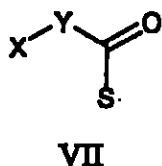
in which X is as previously defined and in which Q represents a hydroxy or a mercapto group.

For example, a compound of formula IV and a compound of formula V may be reacted together at a temperature in the range of 0°C to 150°C, preferably in the range of 20°C to 80°C in the presence of a solvent, for example acetone, 2-butanone, dioxane, THF, DCM or 1,2-dichloroethane in the presence of a suitable inorganic or organic base, e.g. KOt-Bu, Cs₂CO₃, K₂CO₃ or NaH, optionally in the presence of a catalytic amount of KI or NaI.

Alternatively, compounds of formula I may be prepared by reacting a compound of formula VI,



in which R¹, R², A, B, Z and W are as previously defined with a compound of formula VII



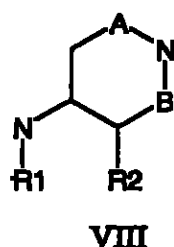
in which X and Y are as previously defined and in which S is a hydroxy group or a chlorine atom.

For example, a compound of formula VI and a compound of formula VII, in which S is a hydroxy group, may be reacted together at a temperature in the range of 0°C to 150 °C, preferably in the range of 20°C to 80°C in the presence of a solvent, for example THF, DCM, DCM/water (i.e. a two phase system) or DMF, optionally in the presence of a suitable inorganic or organic base, e.g. DIPEA or TEA, and a standard amide coupling reagent, e.g. HATU, TBTU, EDC, or DCC, the latter two of which may optionally be polymer supported.

Alternatively, compounds of formula I as well as Ia-If may be obtained by reaction of compounds of formula VII, in which S is chlorine, with compounds of formula VI in an inert solvent, e.g. THF, dioxane, DCM, CHCl_3 or 1,2-dichloroethane in the presence of a suitable inorganic or organic base, e.g. DIPEA, TEA, K_2CO_3 or NaHCO_3 .

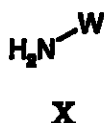
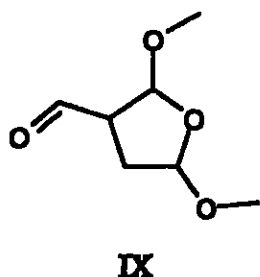
5

Compounds of formula II may be prepared by reacting a compound of formula VIII



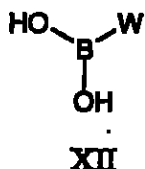
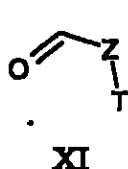
- 10 in which R^1 , R^2 , A, B are as previously defined, with a compound of formula VII e.g. by using one of the methods hereinbefore described for the reaction of compounds of formulae VI and VII.

- 15 Compounds of formula III, in which Z is a 1,3-1H-pyrrolyl ring, may be prepared by reaction of a compound of formula IX with a compound of formula X in which W is as previously defined.



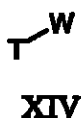
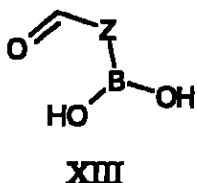
- 20 For example, a compound of formula IX and a compound of formula X may be reacted together at a temperature in the range of 20°C to 90°C in acetic acid.

- 25 Alternatively, compounds of formula III may be prepared by reaction of a compound of formula XI, in which Z is as previously defined and in which T is bromine or iodine with a compound of formula XII in which W is as previously defined.

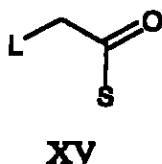


- 5 For example, a compound of formula XI and a compound of formula XII may be reacted together under palladium catalysis using a method described e.g. in Feuerstein, M et al., *Tetrahedr. Lett.* 42 (33), 5659, 2001.

- 10 Alternatively, using similar synthetic methodology, compounds of formula III may be prepared by reaction of a compound of formula XIII, in which Z is as previously defined with a compound of formula XIV in which W and T are as previously defined



- 15 Compounds of formula IV may be prepared by reacting a compound of formula VI with a compound of formula XV, wherein L and S are as previously described, e.g. by using one of the methods hereinbefore described for the reaction of compounds of formulae VI and VII.



- 20 Compounds of formula VIII, in which R² represents a fluorine atom (and A and B are both representing CH₂) may be prepared starting with fluorination (using e.g. SELECTFLUOR™ Reagent) of the silyl enol ether of piperidone, as described e.g. by van Neil, M.B. et al. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2087-2104, followed by reductive amination of

the so formed α -fluoro piperidone, e.g. as described hereinafter in the Experimental Section.

Compounds of formula V, VII, VIII and IX-XV are either commercially available or can be prepared by methods well known to those skilled in the art.

Optionally, the ring nitrogen in formula VIII may be protected prior to reaction with a compound of formula VII. Amine protecting groups are known to those skilled in the art, for example the benzyl, t-Boc, or Cbz groups.

The compounds of the invention may be isolated from their reaction mixtures using conventional techniques. Stereoisomers may be separated using conventional techniques, e.g. chromatography or fractional crystallisation. Enantiomers may be isolated by separation of racemate for example by fractional crystallisation, resolution or HPLC. The diastereomers may be isolated by separation of isomer mixtures for instance by fractional crystallisation, HPLC or flash chromatography. Alternatively the stereoisomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, with a chiral reagent.

Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative and in some occasions, more convenient manner, the individual process steps mentioned hereinbefore may be performed in a different order, and/or the individual reactions may be performed at a different stage in the overall route (i.e. chemical transformations may be performed upon different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction).

Certain compounds of formulae II, III, IV and VI are novel and are claimed as a further aspect of the present invention as useful intermediates:

- 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-piperidin-4-ylacetamide
- 2-(3-cyanophenoxy)-*N*-piperidin-4-ylacetamide
- 2-(3-fluorophenoxy)-*N*-piperidin-4-ylacetamide

2-(2-chlorophenoxy)-*N*-piperidin-4-ylacetamide

N-piperidin-4-yl-2-(pyridin-3-yloxy)acetamide

N-piperidin-4-yl-2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]acetamide

2-phenoxy-*N*-piperidin-4-ylacetamide

5 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-methyl-*N*-piperidin-4-ylacetamide

2-[(3-chlorophenyl)thio]-*N*-piperidin-4-ylacetamide

1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde

1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde

4-(3-formyl-1*H*-pyrrol-1-yl)benzonitrile

10 2-chloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methyl)piperidin-4-yl]acetamide

1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methyl)piperidin-4-amine dihydrochloride

15 *tert*-butyl[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methyl)piperidin-4-yl]carbamate

1-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde

2-(3,4-difluorophenoxy)-*N*-pyrrolidin-3-ylacetamide

1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde

1-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde

20

The compounds of the invention may be isolated from their reaction mixtures using conventional techniques. Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative and in some occasions, more convenient manner, the individual process steps mentioned hereinbefore may be performed in a different order, and/or the individual reactions may be performed at a different stage in the overall route (i.e. chemical transformations may be performed upon different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction). The expression "inert solvent" refers to a solvent, which does not react with the starting materials, reagents, intermediates or products in a manner, which adversely affects the yield of the desired product.

30

Pharmaceutical preparations

The compounds of the invention will normally be administered via the oral, parenteral, intravenous, intramuscular, subcutaneous or in other injectable ways, buccal, rectal, vaginal, transdermal and/or nasal route and/or via inhalation, in the form of pharmaceutical preparations comprising the active ingredient either as a free base, or a pharmaceutically acceptable inorganic or organic addition salt, in a pharmaceutically acceptable dosage form. Depending upon the disorder and patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

- 10 Suitable daily doses of the compounds of the invention in the therapeutic treatment of humans are about 0.001-10 mg/kg body weight, preferably 0.01-3 mg/kg body weight.

Oral formulations are preferred particularly tablets or capsules which may be formulated by methods known to those skilled in the art to provide doses of the active compound in the range of 0.5 mg to 500mg for example 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg and 250 mg.

According to a further aspect of the invention there is also provided a pharmaceutical formulation including any of the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

The compounds of the invention may also be combined with other therapeutic agents, which are useful in the treatment of disorders associated with obesity, psychiatric disorders, neurological disorders and pain.

Pharmacological properties

The compounds of formula I-If are useful for the treatment of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, schizophrenia, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, multiple sclerosis, Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease. The compounds are

also potentially useful for the treatment of immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, and diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems. The compounds are also potentially useful as agents for ceasing consumption of tobacco, treating nicotine dependence and/or treating nicotine withdrawal symptoms, reducing the craving for nicotine and as anti-smoking agents. The compounds may also eliminate the increase in weight that normally accompanies the cessation of smoking. The compounds are also potentially useful as agents for treating or preventing diarrhea.

The compounds are also potentially useful as agents for reducing the craving/relapse for addictive substances that include, but are not limited to psychomotor-active agents such as nicotine, alcohol, cocaine, amphetamines, opiates, benzodiazepines and barbiturates. The compounds are also potentially useful as agents for treating drug addiction and/or drug abuse.

Accordingly, it is desirable to provide a compound and method of treatment which will be active in reducing craving for the abused substance, and which does not exacerbate the sympathetic response rate caused by the abused substance and which has favourable pharmacodynamic effects.

The compounds are also potentially useful as agents for treating pain disorders, including but not limited to acute and chronic nociceptive, inflammatory and neuropathic pain and migraine.

In another aspect the present invention provides a compound of Formula I-If for use as a medicament.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of Formula I-If in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, bipolar disorder, ADHD, cognitive disorders, memory disorders, schizophrenia, epilepsy, and related conditions, neurological disorders such as dementia, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease and pain related

disorders, including but not limited to acute and chronic nociceptive, inflammatory and neuropathic pain and migraine, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of Formula I-If to a patient in need thereof.

- 5 In a still further aspect the present invention provides a method of treating obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, bipolar disorder, ADHD, cognitive disorders, memory disorders, schizophrenia, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's
- 10 disease and pain related disorders, including but not limited to acute and chronic nociceptive, inflammatory and neuropathic pain and migraine, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of Formula I-If to a patient in need thereof.
- 15 The compounds of the present invention are particularly suitable for the treatment of obesity, e.g. by reduction of appetite and body weight, maintenance of weight reduction and prevention of rebound. The compounds of the present invention may also be used to prevent or reverse medication-induced weight gain, e.g. weight gain caused by antipsychotic (neuroleptic) treatment(s). The compounds of the present invention may also
- 20 be used to prevent or reverse weight gain associated with smoking cessation

In another aspect the present invention provides a method of treating obesity, type II diabetes, Metabolic syndrome and a method of preventing type II diabetes comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of Formula I-If to a

25 patient in need thereof.

Combination Therapy

The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of

30 atherosclerosis such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and obesity. For example, a compound of the present invention may be used in combination

with a compound that affects thermogenesis, lipolysis, fat absorption, satiety, or gut motility. The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that decreases the ratio of LDL:HDL or an agent that causes a decrease in circulating levels of LDL-cholesterol. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-angiopathies.

The compounds of the invention may be used alongside other therapies for the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications; these include biguanide drugs, insulin (synthetic insulin analogues), oral antihyperglycemics (these are divided into prandial glucose regulators and alpha-glucosidase inhibitors) and PPAR modulating agents.

In another aspect of the invention, the compound of Formula I-If, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with a PPAR modulating agent for example tesaglitazar. PPAR modulating agents include but are not limited to a PPAR alpha and/or gamma agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art.

In addition the combination of the invention may be used in conjunction with a sulfonylurea. The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a cholesterol-lowering agent. The cholesterol-lowering agents referred to in this application include but are not limited to inhibitors of HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase). Suitably the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin for example rosuvastatin.

In the present application, the term "cholesterol-lowering agent" also includes chemical modifications of the HMG-CoA reductase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive.

The present invention also includes a compound of the present invention in combination with an inhibitor of the ileal bile acid transport system (IBAT inhibitor). The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a bile acid binding resin.

- 5 According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the Formula I-If, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable
- 10 diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration one or more of the following agents selected from:
- a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor;
 - a cholesterol absorption antagonist;
 - a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor;
 - 15 a nicotinic acid derivative, including slow release and combination products;
 - a phytosterol compound ;
 - probucol;
 - an anti-obesity compound, for example orlistat (EP 129,748) and sibutramine (GB 2,184,122 and US 4,929,629);
 - 20 an antihypertensive compound, for example an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor for example lisinopril and ramipril, an angiotensin II receptor antagonist, an andrenergic blocker, an alpha andrenergic blocker, a beta andrenergic blocker for example metoprolol and metoprolol succinate, a mixed alpha/beta andrenergic blocker, an andrenergic stimulant, calcium channel blocker for example felodipine, an AT-1 receptor
 - 25 blocker for example candesartan and candesartan cilexetil, a saluretic, a diuretic or a vasodilator;
 - a CB1 antagonist or inverse agonist, for example rimonabant;
 - another melanin concentrating hormone (MCH) antagonist;
 - a PDK inhibitor; or
 - 30 modulators of nuclear receptors for example LXR, FXR, RXR, and RORalpha;
 - an SSRI;
 - a serotonin antagonist;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

5 Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of Formula I-If, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate
10 administration with an effective amount of a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating
15 hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of Formula I-If, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a compound from one of the other classes of compounds described in
20 this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I-If, or a pharmaceutically
25 acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

30 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of Formula I-If, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a compound from one of the other classes of compounds

described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- 5 a) a compound of Formula I-If, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
- b) a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; in a second unit dosage form; and
- 10 c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- 15 a) a compound of Formula I-If, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;
- b) a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

20

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the Formula I-If, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in
25 the manufacture of a medicament for use in the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the Formula I-If, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and one of the other compounds described in this combination section, or
30 a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in

the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination
5 treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the
Formula I-If, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a
prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier,
with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one
of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically
10 acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with
a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in
need of such therapeutic treatment.

Experimental section

15 The invention will now be described in more detail with the following examples that are
not to be construed as limiting the invention.

Abbreviations

	aq.	aqueous
20	Ac	acetyl
	Bu	butyl
	tBoc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
	Cbz	benzyloxycarbonyl
	CHO	Chinese hamster ovary (cells)
25	DCM	dichloromethane
	DIPEA	di-isopropyl ethyl amine
	DMA	dimethyl acetamide
	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DTT	dithiothreitol
30	EDC.HCl	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
	EDTA	ethylenediamine tetraacetic acid
	ELS	evaporative light scattering

	ESI	electrospray ionization
	Et	ethyl
	GDP	guanosine 5'-diphosphate
	HATU	O-(azabenzotriazol-1-yl)-N, N, N', N'-tetramethyluronium
5		hexafluoro-phosphate
	HEK	human embryonic kidney (cells)
	HEPES	N-2-hydroxyethyl piperazine-N'-2-ethanesulfonic acid
	HPLC	high performance liquid chromatography
	LC	liquid chromatography
10	MP-BH(OAc) ₃	macroporous polymer bound triacetoxyborohydride (available from Argonaut)
	MS	mass spectroscopy
	Pol-BH ₃ CN	(polystyrylmethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (loading 4.1-4.3 mmol BH ₃ CN/g)
15	Pol-CHO	4-benzyloxybenzaldehyde polystyrene (loading ~2.66 mmol CHO/g)
	SELECTFLUOR™ Reagent: 1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan bis(tetrafluoroborate)	
	TBTU	N, N, N', N'-tetramethyl-O-(benzotriazol-1-yl)uronium
20		tetrafluoroborate
	TEA	triethylamine
	TFA	trifluoroacetic acid
	THF	tetrahydrofuran
	TLC	thin layer chromatography
25	TMSCl	chloro(trimethyl)silane
	Tris	trishydroxymethylaminomethane
	Tween	polyoxyethylene sorbitan monolaurate
	t	tert
	rt.	room temperature
30	sat.	saturated
	br	broad
	bs	broad singlet

	d	doublet
	dd	doublet of doublets
	m	multiplet
	q	quartet
5	s	singlet
	t	triplet

General Experimental Procedures

Flash column chromatography employed MERCK normal phase silica gel 60 Å (40–63
10 µm) or a Biotage Horizon Pioneer® HPFC system equipped with FLASH 12+M or
FLASH 25+M or 40+M silica cartridges. Mass spectra were recorded on a Waters
Micromass ZQ single quadrupole equipped with a pneumatically assisted electrospray
interface (LC-MS).

15 HPLC analyses were performed on a Gynkotek P580 HPG, gradient pump with a
Gynkotek UVD 170S UV-Vis detector. Column: Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x
100 mm, Mobile phase A: Acetonitrile, Mobile phase B: 0.1% TFA (aq), Flow: 3 ml/min,
Injection volume: 20 µl, Detection: 254 and 275 nm.

20 Purifications were performed on a semi preparative HPLC, Shimadzu LC-8A, Shimadzu
SPD-10A UV-vis. detector equipped with a Waters X-terra® Prep MS C₁₈ Column, 250
mm x 50 mm (10 µm) or on a Waters Prep LC 2000 with UV-detection, equipped with a
Kromasil 10 µm C8 250 mm x 20 mm column, or on a semi preparative HPLC, Shimadzu
LC-8A, Shimadzu SPD-10A UV-vis.-detector equipped with a Waters Symmetry® 100
25 mm x 19 mm C18 5 µm column.

Automated HPLC purification was done using a Waters Fraction Lynx system equipped
with UV, ELS and MS detection and an Ace C8 5µ 10 cm x 21,2 id column. The mobile
phase was A: 95% CH₃CN and B: 5% CH₃CN + 95% 0,1 M NH₄OAc with a gradient from
30 100% B to 100% A in 10 minutes at 25 mL/min flow rate.

¹H NMR and ¹³C NMR spectra were obtained at 298 K on a Varian Unity Plus 400 MHz, or a Varian Inova 500 MHz or a Varian Unity Plus 600 MHz or a Bruker Avance 300 MHz or Varian Gemini 2000 300 MHz. Chemical shifts are given in ppm with the solvent residual peak as internal standard: CDCl₃ δ_H 7.26, δ_C 77.2; MeOH-*d*₄ δ_H 3.31, δ_C 49.0; DMSO-*d*₆ δ_H 2.50; δ_C 39.5 ppm.

Microwave heating was performed using single node heating in a Smith Creator from Personal Chemistry, Uppsala, Sweden.

Chemical names (IUPAC) were generated using the software ACD/ Name version 6.00.

Names/reference numbers of starting materials (CAS no), either commercially available or prepared according to literature procedures.

5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-furaldehyde, 306935-95-5; 5-(2,4-dichlorophenyl)-2-furaldehyde, 56300-69-7; *tert*-butyl piperidin-4-ylcarbamate, 73874-95-0; 3-amino-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, 186550-13-0; 3-(3-chlorophenyl) propanoic acid, 21640-48-2; (2*E*)-3-(3-chlorophenyl) acrylic acid, 14473-90-6; chloroacetic acid, 79-11-8; 3,5-difluorophenol, 2713-34-0; 2-hydroxybenzonitrile, 611-20-1; isoquinolin-5-ol, 2439-04-5; 2,6-di-isopropylphenol, 2078-54-8; 3-isopropylphenol, 618-45-1; 4-aminobenzotrifluoride, 455-14-1; 4-amino-benzonitrile, 873-74-5; 5-formyl-2-furylboronic acid, 27329-70-0; 2-amino-5-chloropyrimidine, 5428-89-7; 4-pyridin-2-ylbenzaldehyde, 127406-56-8; 5-(4-chlorophenyl)-2-furaldehyde, 34035-03-5; 1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde, 439094-17-4; 3-(1*H*-pyrrol-1-yl)benzaldehyde, 129747-77-9; 3-pyridin-2-ylbenzaldehyde, 85553-53-3; 5-(2,4-dichlorophenyl)-2-furaldehyde, 56300-69-7; 1-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde, 477850-19-4; 5-[1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]thiophene-2-carbaldehyde, 175202-93-4; aniline, 62-53-3; 1-benzylpiperidin-4-amine, 50541-93-0; chloroacetyl chloride, 74-04-9; 2-chloroaniline, 95-51-2; 3-chloroaniline, 108-42-9; 1-chloroethyl chloroformate, 50893-53-3; 2-chlorophenol, 95-57-8; 3-chlorophenol, 108-43-0; 2,5-dimethoxy-3-tetrahydrofurancarboxaldehyde, 50634-05-4; 3-fluorophenol, 372-20-3; 108-43-0; 3-hydroxy-benzonitrile, 873-62-1; 5-trifluoromethyl-pyridine-2-ylamine,

74784-70-6; 3-hydroxypyridine, 109-00-2; 3-chlorothiophenol, 2037-31-2; phenol, 108-95-2; *tert*-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate, 87120-72-7; 3-(trifluoromethoxy)phenol, 827-99-6; 4-methoxyaniline, 104-94-9; 3-amino-6-(trifluoromethyl)pyridine, 106877-33-2; 3,4-difluorophenol, 2713-33-9; 3-phenylphenol, 580-51-8; 2-chloro-5-hydroxypyridine, 41288-96-4; 3-chlorophenol, 108-43-0; 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoic acid, 882-09-7; *tert*-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, 79099-07-3; chloro(trimethyl)silane, 75-77-4; (3-chlorophenoxy)acetic acid, 588-32-9; Selectfluor Reagent, 140681-55-6, chloroacetic acid, 79-11-8; 3-chlorophenol, 108-43-0; 3,4-difluorophenol, 2713-33-9; *tert*-butyl azetidin-3-yl carbamate, 91188-13-5; 4-(trifluoromethylsulfonyl)aniline, 473-27-8; 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ylamine, 1544-85-0

Preparation of Intermediates

Example A

15 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-piperidin-4-ylacetamide

1) *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-chloroacetamide

Chloroacetyl chloride (1.68 mL, 21.1 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 1-benzylpiperidin-4-amine (3.65 g, 19.2 mmol) in DCM (65 mL). The mixture was stirred
20 for 2 h at rt. whereafter additional DCM (100 mL) was added. The organic phase was washed with NaHCO₃ (3 x 100 mL, aq., sat.), dried over MgSO₄ and concentrated to give 4.43 g (86%) of the title compound as an off-white solid. This material was used in the next step without further purification.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.11 (br d, 1 H), 7.20-7.35 (m, 5H), 4.00 (s, 2H), 3.53 (m, 1H),
25 3.44 (s, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.00, (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.34-1.48 (m, 2H). MS (ESI) 267 (M + H⁺).

11) *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-(3-chlorophenoxy)acetamide

Potassium *tert*-butoxide (2.24 g, 19.0 mmol) was added portionwise to a solution of 3-chlorophenol (2.33 g, 18.1 mmol) in THF (75 mL) and the mixture was stirred at rt. until a
30 clear solution was obtained. *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-chloroacetamide (4.39 g, 16.5 mmol) dissolved in THF (50 mL) was added dropwise over 10 minutes and the mixture

was stirred for 4 h after which additional potassium *tert*-butoxide (0.2 g, 1.8 mmol) was added followed by further stirring at rt. for 1 h. Water (50 mL) was added and the mixture was concentrated. The aqueous residue was extracted with EtOAc (3 x 75 mL) and the combined organic phases were washed with 1 M NaOH (75 mL). The organic phase was concentrated and the residue was purified on silica gel eluted with DCM:MeOH (98:2) to give 5.15 g (87%) of the title compound as a off-white solid.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.96 (br d, 1H), 7.22-7.35 (m, 6H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 2H). MS (ESI) 360 (M + H⁺).

III) 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-piperidin-4-ylacetamide

1-Chloroethyl chloroformate (2.04 g, 14.3 mmol) was added to a solution of *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-(3-chlorophenoxy)acetamide (4.1 g, 11.4 mmol) in dichloroethane (70 mL) and the mixture was heated at reflux for 1 h. The reaction mixture was concentrated and methanol (70 mL) was added and heated to reflux for 17 h (over night). The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in HCl diluted with water (100 mL) and extracted with Et₂O (2 x 75 mL). The aqueous phase was made basic with 2M NaOH and extracted with EtOAc (2 x 150 mL). The combined organic phases were concentrated and the residue was purified on silica gel eluted with first DCM:MeOH (9:1) followed by DCM:MeOH (8:2) containing 1% TEA and finally with DCM:MeOH (7:3) containing 1% TEA, to give 2.25 g (73%) of the title compound.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.97 (br d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.24-1.39 (m, 2H). MS (ESI) 269 (M + H⁺).

Using the method described in Example A, the compounds of Examples B and D were similarly prepared from *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-chloroacetamide and the appropriate phenols:

Example B

2-(3-cyanophenoxy)-*N*-piperidin-4-ylacetamide

The crude product was purified on silica gel eluted with first DCM:MeOH (9:1) followed by DCM:MeOH (8:2) containing 1% TEA and finally with DCM:MeOH (7:3) containing 1% TEA, to give the title compound in 34% yield (two steps).

¹H NMR (CDCl₃, conformer mixture, * denotes minor conformer peaks) δ 7.43 (t, 1H), 7.33 (br d, 1H), 7.13-7.25 (m, 2H), 6.49 (d br, 1H), 6.34* (d br, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.89* (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.85-2.95* (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.06-2.16* (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 2H), 1.42-1.58 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, conformer mixture, * denotes minor conformer peaks) δ 166.4, 157.3, 130.9, 126.1, 119.6, 119.5*, 118.4, 118.3*, 113.8, 67.6, 53.5*, 50.6*, 46.9*, 46.4, 45.0, 32.5, 32.2*.

MS (ESI) 260.2 (M + H⁺).

Example C

2-(3-fluorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide

The crude product was purified on silica gel eluted with first DCM:MeOH (9:1) followed by DCM:MeOH (9:1) containing 1% NH₃ (aq.) and finally with DCM:MeOH (8:2) containing 1% NH₃ (aq.), to give the title compound in 61% overall yield (two steps).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.27 (m, 1H), 6.78-6.64 (m, 3H), 6.41 (br d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.44-1.31 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.9, 163.7 (d, J = 247 Hz), 158.4 (d, J = 11 Hz), 130.8 (d, J = 10 Hz), 110.3, 109.2 (d, J = 21 Hz), 102.9 (d, J = 26 Hz), 67.6, 46.7, 45.4, 33.3.

MS (ESI) 253.3 (M + H⁺).

Example D

2-(2-chlorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide

The crude product was purified on silica gel eluted with first DCM:MeOH (9:1) followed by DCM:MeOH (8:2) containing 1% TEA to give the title compound in 24% overall yield (two steps):

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37-7.39 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.92-2.0 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.5, 152.8, 130.6, 128.3, 123.3, 123.2, 114.4, 68.3, 44.3, 43.0, 28.6.

MS (ESI) 269.2 ($M + H^+$).

Example E

N-piperidin-4-yl-2-(pyridin-3-yloxy)acetamide

1) *tert*-butyl 4-[(chloroacetyl)amino]piperidine-1-carboxylate

A mixture of *tert*-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate (5.0 g, 25 mmol) and chloroacetyl chloride (3.1 g, 27.5 mmol) in DCM (50 mL) was stirred at rt. under N_2 atmosphere until TLC indicated that starting material was consumed (2.5 h). The mixture was diluted with DCM and washed with sat. aq. $NaHCO_3$. The organic layer was separated and the solvent was removed. The residue was purified on silica gel eluted with DCM:MeOH (9:1) to give 6 g (87%) of the title compound.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.47 (br s, 1H), 3.86-4.16 (m, 5H), 2.79-2.96 (m, 2H), 1.82-2.0 (m, 2H), 1.28-1.53 (m, 11H).

MS (ESI) 277 ($M + H^+$).

11) *tert*-butyl 4-[(pyridin-3-yloxy)acetyl]amino]piperidine-1-carboxylate

Potassium *tert*-butoxide (1.14 g, 10.1 mmol) was added to a solution of 3-hydroxypyridine (1.03 g, 10.8 mmol) in THF (50 mL) and the mixture was stirred at rt for 20 minutes. *tert*-Butyl 4-[(chloroacetyl)amino]piperidine-1-carboxylate (2.0 g, 7.2 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise over 5 minutes and the mixture was stirred at rt. until LC-MS indicated that starting material was consumed. The mixture was concentrated and the residue was dissolved in H_2O (100 mL) and subsequently extracted with EtOAc (3x 70 mL). The combined organic phases were washed with brine (60 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was purified on silica gel eluted with DCM:MeOH (9:1) to give 1.01 g (42%) of the title compound.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.41-8.24 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.43 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.18-3.95 (m, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.30 (m, 2H).

MS (ESI) 336 ($M + H^+$).

iii) *N*-piperidin-4-yl-2-(pyridin-3-yloxy)acetamide

To a solution of *tert*-butyl 4-[[[(pyridin-3-yloxy)acetyl]amino]piperidine-1-carboxylate (1.01 g, 3.0 mmol) in DCM (30 mL) was added TFA (5 mL) and the mixture was stirred at rt. until LC-MS indicated that starting material was consumed. The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in EtOAc (200 mL) and washed with 1M NaOH (2x 50 mL) and brine (50 mL). After drying (Na₂SO₄) the organic phase was evaporated to dryness. The aqueous phase was extracted with DCM (3x 80 mL) and the combined organic phases were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated. The combined residues were dissolved in DCM, filtered and evaporated. The residue was purified on silica gel eluted with DCM:MeOH:NH₃ (gradient from 90:10:1 to 60:40:1) to give 0.46 g (65%) of the title compound as a sticky oil. The material was solidified by treatment with DCM/Et₂O followed by evaporation.

¹H NMR (MeOD-*d*₄) δ 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.50-7.35 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

¹³C NMR (MeOD-*d*₄) δ 169.4, 156.1, 143.2, 138.9, 125.8, 123.5, 68.3, 47.9, 45.7, 32.7.

MS (ESI) 236 (M + H⁺).

Using the method described in Example E, the compounds of Examples F and G were similarly prepared from *tert*-butyl 4-[(chloroacetyl)amino]piperidine-1-carboxylate and the appropriate phenols:

Example F***N*-piperidin-4-yl-2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]acetamide**

Overall yield (two steps) 56%.

¹H NMR (MeOD-*d*₄) δ 7.33-7.44 (m, 1H), 6.86-7.03 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.81-3.95 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 1.40-1.57 (m, 2H).

¹³C NMR (MeOD-*d*₄) δ 169.7, 160.4, 151.4, 131.8, 121.9 (q, *J* = 255 Hz), 114.9, 114.4, 109.4, 68.4, 48.0, 45.8, 32.9. MS (ESI) 319.2 (M + H⁺).

Example G**2-phenoxy-*N*-piperidin-4-ylacetamide**

Overall yield (two steps) 45%

^1H NMR (MeOD-d_4) δ 6.91-7.03 (m, 3H), 7.23-7.34 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.81-3.96 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.41-1.55 (m, 2H).

^{13}C NMR (MeOD-d_4) δ 170.2, 159.2, 130.6, 122.8, 115.8, 68.2, 47.9, 45.8, 32.9.

5 MS (ESI) 235.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Example H

1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 2,5-dimethoxy-3-tetrahydrofuran-carboxaldehyde (8.0 g, 49.9 mmol) in acetic acid (120 mL) was added 4-aminobenzotrifluoride (8.05 g, 49.9 mmol) and the mixture was heated at reflux under an atmosphere of nitrogen until HPLC indicated that starting material was consumed. The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in EtOAc (500mL) and washed with 2M NaOH (aq) (100 mL) and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and then evaporated to dryness. The residue was purified on SiO_2 eluted with DCM and finally DCM:MeOH (98:2) to give 8.56 g (72%) of the title compound (94% pure, HPLC purity).

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.87 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.84 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 185.5, 142.2, 129.4 (q, $J = 33$ Hz), 129.0, 127.4 (q, $J = 4$ Hz), 126.8, 123.8 (q, $J = 272$ Hz), 122.1, 121.1, 110.5.

20 MS (ESI) 240 ($\text{M} + 1\text{H}^+$).

Using the method described in Example H, the compounds of Examples I, J, K, L, M, N, and O were similarly prepared from 2,5-dimethoxy-3-tetrahydrofuran-carboxaldehyde and the appropriate aromatic amine:

Example I

1-phenyl-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

MS (ESI) 272 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Example J

1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.66 (m, 1H).

MS (ESI) 206.2 (M + H⁺).

5 **Example K**

1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.80 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 185.5, 140.6, 135.7, 131.1, 128.6, 127.5, 127.0, 122.3, 121.5, 119.3,
10 110.1.

MS (ESI) 206 (M + H⁺).

Example L

1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

15 MS (ESI) 241 (M + H⁺).

Example M

1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

MS (ESI) 202 (M + H⁺).

20

Example N

1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.36 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 6.78 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 185.8, 157.2, 153.6, 129.5, 128.2, 127.6, 121.6, 110.2.

25

Example O

4-(3-formyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.86 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 185.4, 134.1, 129.2, 126.6, 124.6, 121.8, 121.1, 118.0, 110.8.

30

MS (ESI, direct inlet) 197.2 (M + H⁺).

Example P**1-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde**

To a solution of 2,5-dimethoxy-3-tetrahydrofuranecarboxaldehyde (2.2 g, 13.6 mmol) in acetic acid (40 mL) was added 3-amino-6-(trifluoromethyl)pyridine (2.0 g, 12.3 mmol) and the mixture was heated at 60°C under an atmosphere of nitrogen until HPLC indicated that the starting material was consumed. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified on SiO₂ eluted with heptane:EtOAc (70:30) and finally heptane:EtOAc (60:40). Relevant fractions were combined, concentrated, treated with Et₂O and filtered to give 1.48 g (50%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.88 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 185.3, 146.7 (q, *J* = 36 Hz), 142.4, 138.0, 129.6, 129.0, 126.5, 122.0, 121.7 (q, *J* = 3 Hz), 121.2 (q, *J* = 274 Hz), 111.3. MS (ESI) 241 (M + H⁺).

Example Q**2-(3,4-difluorophenoxy)-N-pyrrolidin-3-ylacetamide****i) 3-(2-chloro-acetylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

To a solution of 3-amino-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4.89 g, 26.3 mmol) and triethylamine (3.19 g, 31.5 mmol) in DCM (50 mL) was added drop wise chloroacetyl chloride (2.30 mL, 28.9 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The mixture was stirred at room temperature until LC-MS indicated full conversion of starting material. The solvent was removed and the residue was redissolved in DCM (200 mL). The organic phase was washed with aqueous saturated NaHCO₃ (2x 100 mL), brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄ before evaporating to dryness. The residue was purified on a SiO₂ column eluting with DCM/MeOH 97:3 to give 2.3 g (33%) of the title compound.

ii) 3-[2-(3,4-difluoro-phenoxy)-acetylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

To a solution of 3,4-difluorophenol (0.77 g, 5.9 mmol) in THF (20 mL) was added KO^tBu (0.66 g, 5.9 mmol) and the resulting dark red solution was stirred at room temperature for ca 15 minutes. 3-(2-Chloro-acetylamino)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(1.42 g, 5.4 mmol) in THF (10 mL) was added and the reaction mixture was heated at 40°C until judged complete by LC/MS. The mixture was allowed to cool to room temperature, water (50 mL) was added and the mixture was concentrated to ca 50 mL to remove THF. Water (50 mL) and EtOAc (50 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with an additional 2x 50 mL EtOAc. The combined organic phases were washed with 1M NaOH (50 mL), brine and finally dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent gave a dark residue that was purified on a SiO₂ column eluting with DCM/MeOH 97:3 to give 1.16 g (60%) of the title compound.

10 **iii) 2-(3,4-difluorophenoxy)-N-pyrrolidin-3-ylacetamide**

To a solution of 3-[2-(3,4-difluoro-phenoxy)-acetylamino]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.16 g, 3.25 mmol) in DCM (30 mL) was added TFA (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 45 minutes, after which LC-MS indicated full conversion to product. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue was dissolved in EtOAc (200 mL). The organic phase was washed with 2M NaOH (2x 50 mL), brine (50 mL) and subsequently dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified on a SiO₂ column eluting first with DCM/MeOH 8:2 and then DCM/MeOH 8:2 containing 2% NH₃ (aq). Relevant fractions were evaporated to dryness, redissolved in CHCl₃ (30 mL) and stirred with 5M NaOH (10 mL) for ca 1 h. The phases were separated and the organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to give 0.54 g of the title compound as an oil.

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.19 (q, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 2.7-3.1 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)

MS (ESI+) 257.1 (M + H⁺).

25 **Example R**

1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 2,5-dimethoxy-3-tetrahydrofurancarboxaldehyde (1.0 g, 6.4 mmol) in acetic acid (40 mL) was added 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ylamine (1.0 g, 5.8 mmol) and the mixture was heated at 60°C under an atmosphere of nitrogen until HPLC indicated that starting material was consumed. The reaction mixture was concentrated and the

residue was purified on SiO₂ eluted with heptane:EtOAc (4:1) to give 0.64 g (44%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 185.5, 144.6, 142.9, 136.1, 135.4, 132.0, 128.6, 127.4, 122.9, 117.1,

110.3, 110.2, 104.4. MS (ESI) 252 (M + H⁺).

Example S

1-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde

To a solution of 2,5-dimethoxy-3-tetrahydrofuran-carboxaldehyde (0.78 g, 4.89 mmol) in acetic acid (15 mL) was added 4-(trifluoromethylsulfonyl)aniline (1.0 g, 4.44 mmol) and the mixture was heated at 60°C under an atmosphere of nitrogen until HPLC indicated that starting material was consumed. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified on SiO₂ eluted with heptane:EtOAc (4:1) followed by crystallization from EtOAc/heptane to give 0.52 g (39%) of the title compound.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.28-8.16 (m, 4H), 7.79 (m, 1H), 6.78 (m, 1H). MS (ESI) 304 (M + H⁺).

Working Examples

Example 1

2-(3-chlorophenoxy)-*N*-{1-[(1-phenyl-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}acetamide 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-piperidin-4-ylacetamide (0.3 g, 1.1 mmol) and 1-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde (0.2 g, 1.2 mmol) was dissolved in dichloroethane (7 mL). Sodium triacetoxyborohydride (0.37 g, 1.75 mmol) was then added and the mixture was stirred at rt. until LC-MS indicated that starting material was consumed. NaHCO₃ (10 mL, aq., sat.) was added, the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 10 mL) and concentrated. The residue was purified on silica gel eluting with DCM:MeOH (95:5) to give 0.1 g (21%) of the title compound.

¹H NMR (MeOD-*d*₄) δ 7.37-7.50 (m, 4H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 2H).

¹³C NMR (MeOD-d₄) δ 169.8, 160.0, 141.8, 136.0, 131.7, 130.7, 126.5, 122.8, 121.8, 120.8, 120.3, 120.2, 116.5, 114.5, 114.3, 113.1, 68.3, 55.9, 52.9, 47.8, 31.9.

MS (ESI) 424 (M + H⁺).

- 5 Using the synthetic method described in Example 1, the compounds of Examples 2-6 were similarly prepared from 2-(3-chlorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide and the appropriate aldehyde:

Example 2

- 10 2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-([1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl]acetamide

The residue after workup was purified on silica gel eluted with DCM:MeOH (95:5) to give 0.7 g (83%) of the title compound as a sticky oil. The material was triturated with a mixture of heptane/EtOAc, followed by treatment with Et₂O. Filtration of the solid
15 material afforded 0.160 g of the title compound as a white solid.

¹H NMR (MeOD-d₄) δ 7.81-7.71 (m, 4H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.05-6.91 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.93 (m, 2H).

¹³C NMR (MeOD-d₄) δ 170.2, 160.0, 143.9, 135.9, 131.7, 128.9 (q, J = 33 Hz), 128.1 (q, J = 4 Hz), 125.4 (q, J = 271 Hz), 123.1, 122.8, 121.7, 121.1, 116.4, 115.4, 114.4, 114.3, 68.2, 54.2, 51.6, 45.4, 29.5.

MS (ESI) 492 (M + H⁺).

Example 3

- 25 2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-[1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl)acetamide

The residue after workup was purified on silica gel eluting with DCM:MeOH (95:5). The relevant fractions were concentrated, triturated with Et₂O and subsequently dried to give 0.26 g (48%) of the title compound.

30 ¹H NMR (MeOD-d₄) δ 7.32-7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 6H), 6.91 (dd, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 2H).

¹³C NMR (MeOD-d₄) δ 169.9, 160.0, 159.1, 136.0, 135.6, 131.7, 122.8, 122.5, 121.2, 120.6, 116.5, 115.8, 114.3, 112.6, 68.3, 56.0, 52.9, 47.9, 31.9.

MS (ESI) 454 (M + H⁺).

5 **Example 4**

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-([1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl)piperidin-4-yl)acetamide

The residue after work-up was purified on silica gel eluting with DCM:MeOH (95:5) to give 0.20 g (64%) of the title compound.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.97-7.99 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 3H), 6.18 (s br, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H). MS (ESI): 458 (M + H⁺).

15 **Example 5**

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-([1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrrol-3-yl]methyl)piperidin-4-yl]acetamide

The residue after work-up was purified on silica gel eluting with first DCM:MeOH (98:2) followed by DCM:MeOH (95:5), concentrated, triturated with Et₂O and subsequently dried
20 to give 0.29 g (63%) of the title compound as a brown solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.67 (br s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.02 (br d, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.34-6.42 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.9, 157.9, 153.3, 146.3 (q, J = 4 Hz), 135.9 (q, J = 3 Hz), 135.3, 25 130.7, 123.7 (q, J = 271 Hz), 122.7 (q, J = 33 Hz), 122.6, 118.6, 117.6, 115.6, 114.0, 112.9, 110.4, 67.6, 55.2, 52.0, 46.3, 32.0.

MS (ESI) 493 (M + H⁺).

Example 6

30 **2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-([1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl)piperidin-4-yl)acetamide**

The residue after work-up was purified on silica gel eluting with first DCM:MeOH (98:2) followed by DCM:MeOH (95:5), concentrated, triturated with Et₂O and subsequently dried to give 0.30 g (70%) of the title compound as an off-white, semisolid material.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.14-7.36 (m, 5H), 6.91-7.02 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 6.42 (br d, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.47-1.60 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.8, 157.8, 141.5, 135.2, 135.1, 130.5, 125.3, 122.8, 122.3, 120.1, 120.6, 119.0, 118.3, 117.9, 115.5, 112.8, 112.4, 67.4, 55.2, 51.8, 46.2, 32.0. MS (ESI) 458 (M + H⁺).

Example 7

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-(4-pyridin-2-ylbenzyl)piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide (60.0 mg, 0.223 mmol) and 4-pyridin-2-ylbenzaldehyde (49.0 mg, 0.268 mmol) were dissolved in 4 mL of DCM. NaBH(OAc)₃ (85.0 mg, 0.402 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for about 12 h. A saturated aqueous solution of NH₄Ac (10 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated. Automated HPLC purification gave the pure title compound as a solid (50 mg, 51%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.14 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.51 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 158.0, 157.5, 149.8, 139.6, 138.5, 136.9, 135.4, 130.8, 129.6, 127.0, 122.6, 122.2, 120.6, 115.7, 113.0, 67.7, 62.8, 52.3, 46.5, 32.3.

LC-MS [M+H]⁺ 436.1, [M]⁻ 434.1

Using the synthetic and purification methods described in Example 7, the compounds of Examples 8-13 were similarly prepared from 2-(3-chlorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide and the appropriate aldehyde:

Example 8

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-([5-(4-chlorophenyl)-2-furyl]methyl)piperidin-4-yl)acetamide

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 158.0, 152.6, 152.1, 135.4, 133.0, 130.8, 129.6, 129.0, 125.1, 122.6, 115.7, 113.0, 111.2, 106.3, 67.7, 55.1, 51.9, 46.2, 32.2.

LC-MS [M+H]⁺ 459.1; [M]⁻ 457.0.

Example 9

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-([1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl]methyl)piperidin-4-yl]acetamide

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.96-7.02 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.62 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 158.0, 146.8, 139.3, 135.4, 130.8, 122.6, 122.0, 122.5, 121.5, 121.3, 119.6, 119.3, 115.7, 113.1, 112.8, 67.6, 54.8, 51.6, 46.2, 31.6.

LC-MS [M+H]⁺ 508.1; [M]⁻ 506.0.

Example 10

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-[3-(1H-pyrrol-1-yl)benzyl]piperidin-4-yl)acetamide

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.15 (m, 5H), 7.11 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.38 (bd, 1H), 6.35 (t, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 158.0, 141.0, 140.6, 135.5, 130.8, 129.6, 126.3, 122.7, 121.0, 119.5, 119.4, 115.8, 113.0, 110.6, 67.7, 62.9, 52.4, 46.5, 32.4.

LC-MS [M+H]⁺ 424.2; [M]⁻ 422.1

Example 11

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-(3-pyridin-2-ylbenzyl)piperidin-4-yl]acetamide

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 158.0, 157.7, 149.9, 139.6, 139.2, 136.9, 135.5, 130.8, 129.9, 128.9, 127.9, 126.0, 122.6, 122.3, 120.9, 115.7, 113.0, 67.9, 63.2, 52.3, 46.5, 32.3.

LC-MS [M+H]⁺ 436.2; [M]⁻ 434.1

Example 12

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-([5-(2,4-dichlorophenyl)-2-furyl]methyl)piperidin-4-yl)acetamide

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 158.0, 152.2, 149.0, 135.5, 133.0, 130.8, 130.6, 128.8, 128.0, 127.4, 122.7, 115.7, 113.0, 112.2, 111.2, 67.7, 55.0, 52.0, 46.2, 32.2.

LC-MS [M+H]⁺ 495.0; [M]⁻ 492.9.

Example 13

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-([5-[1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-thienyl]methyl)piperidin-4-yl]acetamide

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (dd, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 158.0, 145.6, 138.8, 135.5, 130.8, 129.1, 127.5, 126.3, 122.7, 115.7, 113.0, 104.8, 67.7, 57.3, 52.3, 46.3, 38.7, 32.3

LC-MS [M+H]⁺ 513.1; [M]⁻ 511.0.

Example 14

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-([1-(4-bromophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl)piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-*N*-piperidin-4-ylacetamide (53.7 mg, 0.200 mmol) was dissolved in MeOH (0.67 ml), 1-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde (75 mg, 0.300 mmol) dissolved in DCM (3 ml) and acetic acid (0.1 ml) was added to a process vial charged with polymer-supported cyanoborohydride (93 mg, 4.3 mmol/g, Nova Biochem). The mixture
5 was heated to 140°C for 15 minutes in a microwave oven. After filtration PS-Isocyanate (50 mg, 0.07 mmol, Argonaut) and PS-Trisamine (50 mg, 0.22 mmol, Argonaut) was added to scavenge unreacted material. Filtration, evaporation automated HPLC purification gave the title compound.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.92-7.04 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H); 6.27 (dd, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.89 (d, 2H),
10 2.15 (dd, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.52 (m, 2H).

LC-MS [M+H]⁺ 502.5, 504.5; [M]⁻ 500.8, 502.8

Example 15

15 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-methyl-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

i) *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-chloro-*N*-methylacetamide

Chloroacetyl chloride (1.1 mL, 14 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 1-benzyl-*N*-methylpiperidin-4-amine (2.5 g, 12 mmol, prepared as described by Russell, M. G. N. *et al. J. Med. Chem.*, 1999, 42, 4981) in DCM (50 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at rt. whereupon additional DCM (100 mL) was added and the organic phase was washed with NaHCO₃ (50 mL, aq., sat.), dried over MgSO₄ and concentrated to give 3.4 g (quant.) of the title compound as a thick slightly yellow oil which was used in the
25 next step without further purification.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, complex rotameric mixture, * denotes minor rotamer peaks) δ 7.20-7.38 (m, 5H), 4.40* (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.58* (m, 1H), 3.48* (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.88 (br s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.72* (s, 3H), 1.95-2.12 (m, 2H), 1.56-1.84 (m, 3H), 1.43 (m, 2H).

30 MS (ESI) 281.3 (M + H⁺).

ii) *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-(3-chlorophenoxy)-*N*-methylacetamide

Potassium *tert*-butoxide (1.05 g, 9.3 mmol) was added portionwise to a solution of 3-chlorophenol (1.2 g, 9.3 mmol) in THF (15 mL) and the mixture was stirred until a clear solution was obtained. *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-chloro-*N*-methylacetamide (1.5 g, 5.3 mmol) dissolved in THF (15 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 1.5 h. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (2 x 50 mL) and the combined organic phases were washed with 1 M NaOH (2 x 20 mL). The organic phase was concentrated and the residue was purified on silica gel eluted with DCM:MeOH (95:5) to give 2.0 g (quant) of the title compound as a off-white solid.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, complex rotameric mixture, * denotes minor rotamer peaks) δ 7.20-7.36 (m, 6H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.87 (br d, 1 H), 4.90* (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.55* (m, 1H), 3.47* (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.87 (br s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.72* (s, 3H), 1.93-2.08 (m, 2H), 1.58-1.84 (m, 3H), 1.42 (m, 2H).

MS (ESI) 373.3 (M + H⁺).

III) 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-methyl-*N*-piperidin-4-ylacetamide

1-Chloroethyl chloroformate (1.2 g, 8.4 mmol) was added to a solution of *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-(3-chlorophenoxy)-*N*-methylacetamide (4.1 g, 11.4 mmol) in dichloroethane (30 mL) and the mixture was heated at reflux for 2.5 h. The reaction mixture was concentrated and methanol (30 mL) was added and heated to reflux until for 1 h (over night). The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in HCl diluted with water (50 mL) and extracted with Et₂O (2 x 25 mL). The aqueous phase was made basic with NaOH and extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic phases were concentrated and the residue was purified on silica gel eluted with first DCM:MeOH (9:1) followed by DCM:MeOH (8:2) containing 1% NH₃ (aq.) and finally with DCM:MeOH (7:3) containing 1% TEA, to give 0.82 g (65%) of the title compound after drying.

¹H NMR (MeOD-*d*₄, complex rotameric mixture, * denotes minor rotamer peaks) δ 7.21-7.29 (m, 1H), 6.86-7.03 (m, 3H), 4.86* (s, 2 H), 4.81 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.81* (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.86* (s, 3H), 2.61-2.73 (m, 2H), 1.56-1.86 (m, 4H). MS (ESI) 283.2 (M + H⁺).

iv) 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-methyl-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-*N*-methyl-*N*-piperidin-4-ylacetamide (0.40 g, 1.4 mmol) and 1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde (0.34 g, 1.4 mmol) was dissolved in dichloroethane (20 mL). Sodium triacetoxyborohydride (0.42 g, 1.4 mmol) was added and the mixture was stirred at rt. for 16 h (over night). NaHCO₃ (10 mL, aq., sat.) was added and the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 20 mL). The combined organic phases were concentrated and the residue was purified on silica gel eluting with DCM:MeOH (98:2) followed by DCM:MeOH (95:5) to give 0.56 g (79%) of the title compound as a off-white solid.

¹H NMR (MeOD-d₄, complex rotameric mixture, * denotes minor rotamer peaks) δ 7.73 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.20-7.31 (m, 3H), 6.93-7.00 (m, 2H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 4.84* (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.71* (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.86* (s, 3H), 2.10-2.24 (m, 2H), 1.58-2.03 (m, 4 H).

¹³C NMR (MeOD-d₄, complex rotameric mixture, * denotes minor rotamer peaks) δ 169.9*, 169.8, 160.5, 160.0*, 144.5, 136.0*, 135.9, 131.6*, 131.5, 128.0 (q, *J* = 4 Hz), 128.0 (q, *J* = 33 Hz), 125.8 (q, *J* = 271 Hz), 123.2, 122.6*, 122.5, 120.4, 120.3, 120.1, 120.0*, 116.3, 116.1*, 114.4, 114.1*, 68.1*, 67.7, 55.7, 55.6*, 53.4, 53.2, 52.9, 30.1, 29.1, 28.9, 28.1*.

MS (ESI) 506.3 (M + H⁺).

Example 16

2-[(3-chlorophenyl)thio]-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

i) *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-[(3-chlorophenyl)thio]acetamide

Potassium *tert*-butoxide (1.26 g, 11.3 mmol) was added portionwise to a solution of 3-chlorothiophenol (1.8 g, 12.4 mmol) in THF (20 mL) and the mixture was stirred until a clear solution was obtained. *N*-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-chloroacetamide (3 g, 11.3 mmol) dissolved in THF (25 mL) was added dropwise and the mixture was stirred over night at rt. HPLC indicated that starting material was consumed The solvent was removed

39
36
by evaporation and the residue was purified on silica gel eluted with DCM:MeOH (95:5) to give 2.35 g (57%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.10-7.29 (m, 9H), 6.58 (d br, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

5 MS (ESI) 375.2 (M + H⁺).

ii) 2-[(3-chlorophenyl)thio]-N-piperidin-4-ylacetamide

1-Chloroethyl chloroformate (1.1 g, 6.7 mmol) was added to a solution of N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-[(3-chlorophenyl)thio]acetamide (1.9 g, 5.1 mmol) in
10 dichloroethane (30 mL) and the mixture was stirred first at rt. for 1 h and then heated at reflux for 1 h. The reaction mixture was concentrated and methanol (30 mL) was added and heated to reflux for 1 h and then stirred at rt. over night. The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in toluene and evaporated to dryness. The resulting residue was diluted with DCM and washed with 5 M NaOH (aq.). The organic
15 layer was separated and concentrated and the residue was purified on silica gel eluted with first DCM:MeOH (8:2) followed by DCM:MeOH (8:2) containing 0.5% NH₃ (25% aq.) and then pure MeOH to give 0.30 g (21%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.09-7.30 (m, 4H), 6.58 (br d, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.55-2.76 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.64 (br s, 1H) 1.14-1.34 (m, 2H).

20 MS (ESI) 286.2 (M + H⁺).

iii) 2-[(3-chlorophenyl)thio]-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-[(3-Chlorophenyl)thio]-N-piperidin-4-ylacetamide (0.30 g, 1.1 mmol) and 1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.25 g, 1.1 mmol) was dissolved in
25 dichloroethane (7 mL). Sodium triacetoxyborohydride (0.31 g, 1.5 mmol) was added and the mixture was stirred at rt. for 3 h and 45 min. Sat. aq. NaHCO₃ (11 mL) was added and the aqueous phase was extracted with DCM. The organic layer was separated and dried over Mg₂SO₄ and concentrated. The residue was purified on silica gel eluting with
30 DCM:MeOH (95:5) to give 0.25 g (47%) of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61-7.72 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 4H), 6.99-7.10 (m, 2H), 6.58-6.61 (br d, 1H), 6.31 (m, 1H), 3.72-3.89 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.75-2.91 (m, 2H), 2.09-2.27 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 2H), 1.36-1.59 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 143.1, 136.7, 135.2, 130.4, 128.0, 127.4 (q, J = 33 Hz), 127.0 (q, J = 3 Hz), 127.0, 126.2, 124.1 (q, J = 271 Hz), 122.7, 119.7, 119.2, 118.6, 113.1, 55.2, 51.8, 46.7, 37.3, 31.7.

MS (ESI) 508.2 (M + H⁺).

Example 17

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-([1-(4-cyanophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl)piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide (1eq, 0.279 mmol) and 4-(3-formyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile (1.2 eq) were dissolved in DCM (5 ml) and left to stir for 5-10 minutes. MP-BH(OAc)₃ (2.5 meq) was added and the reaction stirred for a further 3h at ambient temperature. The reaction was filtered, washed through with DCM (2 ml) and the filtrate concentrated in vacuo. Flash silica chromatography on a 9g or 40g Biotage cartridge eluting with EtOAc/MeOH/TEA (100/2/0.2) yielded the product as a white foam (81mg, 65%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.77-7.08 (m, 5H), 6.32-6.38 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.86 (d, 2H), 2.13 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 167.0, 158.0, 143.7, 135.4, 134.0, 130.8, 124.5, 122.6, 119.7, 119.0, 118.7, 118.1, 115.8, 113.8, 113.0, 108.5, 67.7, 55.4, 52.2, 46.5, 32.3.

MS (ESI): 449.3 (M+H⁺)

This method used in the preparation of the compound of Example 17, with minor variations, was used on a 0.1-1 mmol scale for the synthesis of the compounds of Examples 18-26.

Example 18

2-(pyridin-3-yloxy)-N-[1-([1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl]methyl)piperidin-4-yl]acetamide.

¹HNMR (CDCl₃) δ 8.32 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.02 (m, 2H) 6.43 (d, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.87 (d, 2H), 2.12 (t, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H).

MS (ESI): 459.2 (M+H⁺)

5

Example 19

2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H), 7.43 (d, 2H) 7.30 (t, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.78-6.89 (m, 3H), 6.38 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.45 (s, 2H) 3.85-3.94 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.87 (d, 2H), 2.14 (t, 2H) 1.93 (d, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 166.8, 158.3, 150.4, 143.2, 130.8, 126 (q, 257), 12.4 (q, J=33.8), 127.1 (q, J=3.4), 124.4 (q, J=270), 123.8, 119.6, 119.3, 118.3, 114.6, 113.1, 113.0, 108.4, 67.8, 55.4, 52.2, 46.5, 32.3

MS (ESI): 542.4 (M+H⁺)

Example 20

2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[1-({1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

¹HNMR (CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H) 6.77-6.88 (m, 3H), 6.37 (d, 1H) 6.32 (m, 1H) 4.44 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.14 (t, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H).

MS (ESI): 543.4 (M+H⁺)

Example 21

2-(3-cyanophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.35 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.86-3.98 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.18 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 166.4, 157.4, 143.2, 131.0, 127.4 (q, J=32.7), 127.1 (q, J=3.6), 126.1, 124.3 (q, J=271), 123.6, 119.7, 119.6, 119.2, 118.5, 118.4, 113.9, 113.1, 67.7, 55.4, 52.2, 46.6, 32.3.

MS (ESI): 483.2 (M+H⁺)

5

Example 22

2-(3-fluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.6-6.8 (m, 3H), 6.4 (br.d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.15 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 167.1, 163.8 (d, J=246), 158.6 (d, J=11.3), 143.2, 130.8 (d, J=10.1), 127.4 (q, J=33.8), 127.1 (q, J=3.4), 124.4 (q, J=270), 123.7, 119.7, 119.2, 118.4, 113.1, 110.4, 109.3 (d, J=22.7), 103.1 (d, J=22.7), 67.7, 55.4, 52.1, 46.5, 32.3.

MS (ESI): 476.2 (M+H⁺)

15

Example 23

2-(3-cyanophenoxy)-N-[1-({5-[1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.42 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.38 (br.d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

MS (ESI): 504.2 (M+H⁺)

20

Example 24

2-(2-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.78 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

30

¹³CNMR (CDCl₃): δ 166.9, 153.0, 143.2, 130.6, 128.3, 127.4 (q, J=33.8), 127.1 (q, J=3.6), 124.3 (q, J=271), 123.7, 123.1, 123.0, 119.7, 119.2, 118.4, 114.1, 113.2, 68.2, 55.5, 52.0, 46.1, 32.3

MS (ESI): 492.3 (M+H⁺)

Example 25

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-furyl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.86 (d, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.49-1.58 (m, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 167.0, 158.0, 152.4, 152.3, 148.3, 135.5, 130.8, 129.9, 125.2, 122.6, 121.4, 120.6 (q, J=258), 115.7, 113.0, 111.2, 106.5, 67.7, 55.1, 51.9, 46.2, 32.2

MS (ESI): 509.2 (M+H⁺)

Example 26

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-([1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl)acetamide

¹HNMR (CDCl₃) δ 8.5 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.36 (br.d, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.4 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.15 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

MS (ESI): 460.1 (M+H⁺)

Example 27

2-(3-cyanophenoxy)-N-[1-([1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-cyanophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide (1eq, 1.93 mmol) and 1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (1.2eq) were dissolved in DCM (3ml) and stirred for 10 minutes. NaBH(OAc)₃ (2.5 eq) was then added and the reaction stirred for 16h. To the reaction mixture was added 10% Na₂CO₃ (aq) (3ml) shaken and filtered over a phase separator onto a 1g SCX-2 column. The phase separation was washed through with DCM (1ml) and the SCX-2 with DCM (5ml). The product was released from

the cation exchanger with 2M NH₃ in MeOH (2.5ml) the filtrate collected and evaporated in vacuo. Flash chromatography on the Biotage 9g silica cartridge using isocratic EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.1) gave product in unsatisfactory purity. The compound was further purified by automated HPLC purification to yield the compound as its mono acetate salt (23 mg, 21%).

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.70 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.32 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H).

MS (ESI): 499.3 (M+H⁺)

This method was also used for the synthesis of the compound of Example 28:

✱

Example 28

2-(3-cyanophenoxy)-N-(1-([5-(2,4-dichlorophenyl)-2-furyl]methyl)piperidin-4-yl)acetamide

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.78 (d, 1H), 7.40-45 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.28-6.36 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H).

MS (ESI): 484.0 (M+H⁺)

Example 29

3-(3-chlorophenyl)-N-[1-([1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl]methyl)piperidin-4-yl]propanamide

1) *tert*-butyl-[1-([1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl]methyl)piperidin-4-yl]-carbamate

1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (4.054 g, 16.95 mmol) and *tert*-butyl piperidin-4-ylcarbamate, (3.564 g, 17.80 mmol) was suspended in DCM (35 mL). Sodium triacetoxyborohydride (7.184 g, 33.90 mmol) was added and stirred overnight at rt. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NH₄Cl solution (30 mL), extracted with DCM (3 x 40 mL), washed with brine (30 mL), dried with Na₂SO₄ and purified with Biotage Horizon Pioneer® HPRS using a silica cartridge and eluted with

EtOAc:MeOH:TEA (gradient from 100:0:0 to 100:5:0.1) to give 6.12 g (85%) of the title compound as a white solid.

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.77 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.38 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI) 424.3 (M + 1H⁺).

ii) 1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-amine dihydrochloride

tert-butyl-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl] carbamate (6.119 g, 14.45 mmol) was dissolved in HCl 4 M in 1,4-dioxane (35 mL) and stirred at rt. for 1.5 hours. Diethyl ether (10 mL) was added to the suspension which was stirred for 1.5 hours. The precipitate was filtered off and was washed with diethyl ether (200 mL) and was then dried at reduced pressure over night to give 4.98 g (87%) of the title compound as a cream-coloured white solid.

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.77 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.16 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 2H).

MS (ESI) 325.2 (M + 1H⁺).

iii) 3-(3-chlorophenyl)-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]propanamide

1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-amine dihydrochloride (0.050 g, 0.126 mmol) and 3-(3-chlorophenyl)propionic acid (0.028 g, 0.152 mmol) was dissolved in DMF (7 mL). DIPEA (0.077 mL, 0.445 mmol) was added followed by HATU (0.058 g, 0.153 mmol). The mixture was stirred for 3 hours at room temperature. EtOAc (10 mL) was added and the reaction mixture was washed with 1% Na₂CO₃ aq. solution (3 x 10 mL), dried (MgSO₄), concentrated and purified with Biotage Horizon Pioneer® HPFS using a silica cartridge and eluted with EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.1) to give the title compound (51 mg, 83%).

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.09-7.16 (m, 2H), 6.33 (bs, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.85-2.91 (m, 4H), 2.43 (t, 2H), 2.12 (t, 2H), 1.76 (d, 2H), 1.38-1.47 (m, 2H).

MS (ESI) 490.2 (M + 1H⁺).

5

Example 30

(2E)-3-(3-chlorophenyl)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acrylamide

1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-amine

10 dihydrochloride (0.050 g, 0.126 mmol) and (2E)-3-(3-chlorophenyl)acrylic acid (0.028 g, 0.153) was dissolved in DMF (7 mL). DIPEA (0.077 mL, 0.445 mmol) was added followed by HATU (0.057 g, 0.153 mmol). The mixture was stirred for 3 hours at room temperature. EtOAc (10 mL) was added and the mixture was washed with 1% Na₂CO₃ aq. solution (3 x 10 mL), dried (MgSO₄), concentrated and purified with Biotage Horizon
15 Pioneer® HPFS using a silica cartridge and eluted with EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.1) to give the title compound (55 mg, 89%) as a solid.

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.32-7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.34 (t, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.19 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H).

20 MS (ESI) 488.1 (M + H⁺).

Example 31

2-(3,5-difluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

25

i) 2-chloro-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-amine

30 dihydrochloride (2.00 g, 5.05 mmol) and anhydrous potassium carbonate (3.07 g, 22.2 mmol) was suspended in DCM:Water (1:1, 30 mL). Chloroacetic acid (0.788 g, 8.34 mmol) and EDAC (1.60 g, 8.34 mmol) were dissolved in DCM (15 mL), stirred for 5 min. and then added to the DCM:water suspension, and stirred vigorous for 2.5 hours. A

5 mixture of chloroacetic acid (0.100 g, 1.0 mmol) and EDAC (0.213 g, 1.1 mmol) was dissolved in DCM and was added to the reaction mixture. The mixture was stirred vigorous for 4 hours. The water phase was removed with a phase separator and another mixture of chloroacetic acid (0.210 g, 2.2 mmol) and EDAC (0.426 g, 2.2 mmol), dissolved in DCM, was added to the organic phase. The mixture was stirred for another 2 hours, concentrated and purified with Biotage Horizon Pioneer® HPFS using a silica cartridge and eluted with EtOAc:MeOH:TEA (100:2:0.2) to give the title compound, (1.53 g, 76%) as a white solid. ¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.72 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.0 (d, 2H), 2.17 (t, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H). MS (ESI) 400.1 (M + 1H⁺).

11) 2-(3,5-difluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)piperidin-4-yl]acetamide

15 2-chloro-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)piperidin-4-yl]acetamide (0.350 g, 0.875 mmol) was dissolved in dry THF (5 mL). 3,5-difluorophenol (0.228 g, 1.751 mmol) and potassium *tert*-butoxide (0.196 g, 1.751 mmol) was dissolved in dry THF (5 mL) and stirred for 5 min. before adding it to the solution of 2-chloro-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl}methyl)piperidin-4-yl]acetamide in THF. The reaction mixture was stirred at rt. over night and was then concentrated and dissolved in DCM (20 mL), washed with water (10 mL), concentrated again and purified with Biotage Horizon Pioneer® HPFS using a silica cartridge with gradient elution with EtOAc:MeOH:TEA (gradient from 100:0:0 to 100:2:0.2) to give the title compound in (218 mg, 51%) as a white solid.

25 ¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.67-7.69 (d, 2H), 7.59-7.61 (d, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H), 6.57-6.61 (m, 2H), 6.49-6.55 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.94 (d, 2H), 2.10 (t, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H).

¹³CNMR (MeOD-d₄) δ 168.2, 164.0 (dd, J=16, 246), 160.1 (t, J=16), 143.3, 124.4 (q, J=270), 126.8 (q, J=3.9), 126.7 (q, J=32), 122.1, 119.2, 119.1 118.9, 113.0, 98.6 (dd, J=31.9), 96.7 (t, J=27), 67.4, 54.8, 51.8, 46.8, 30.9.

30 MS (ESI) 494.1 (M + 1H⁺).

Example 32

2-(2,6-diisopropylphenoxy)-N-[1-((1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl]acetamide

2-chloro-N-[1-((1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl]acetamide (0.070 g, 0.175 mmol) was dissolved in dry THF (5 mL). 2,6-diisopropylphenol (0.062 g, 0.350 mmol) and potassium tert-butoxide (0.039 g, 0.350 mmol) was dissolved in dry THF (5 mL) and stirred for 5 min. before adding it to reaction mixture. The reaction mixture was stirred at 50°C for 30 min then at rt. over night and was then concentrated and purified with a Biotage Horizon Pioneer® HPFS using a silica cartridge with EtOAc:MeOH:TEA (gradient from 100:0:0 to 100:2:0.2) to give the title compound (59 mg, 63%), as a white solid.

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.70 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.10 (s, 3H) 6.35 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H); 3.48 (s, 2H); 3.20-3.27 (m, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.19 (t, 2H), 1.91 (d, 2H) 1.62-1.72 (m, 2H), 1.20 (d, 12H).

¹³CNMR (MeOD-d₄) δ 169.2, 152.5, 143.4, 141.5, 126.9 (q, J=3.7), 126.8 (q, J=32), 125.4, 124.5 (q, J=270), 124.2, 122.1, 119.3, 119.1, 118.8, 113.0, 72.9, 54.7, 51.9, 46.5, 31.0, 26.6, 23.3. MS (ESI) 542.7 (M + 1H⁺).

Using the method described in Example 32, the compound of Example 33 was similarly prepared from 2-chloro-N-[1-((1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl]acetamide and 2-isopropylphenol:

Example 33

2-(3-isopropylphenoxy)-N-[1-((1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl]acetamide

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.17 (t, 1H) 6.84 (m, 2H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.93 (d, 2H), 2.80-2.96 (m, 1H), 2.13 (t, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.20 (d, 6H).

MS (ESI) 500.6 (M + 1H⁺).

Example 34

2-(2-cyanophenoxy)-N-[1-((1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl]acetamide

2-chloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide (0.050 g, 0.125 mmol), 2-hydroxybenzonitrile (0.022 g, 0.188 mmol), anhydrous potassium carbonate (0.035 g, 0.250 mmol) and potassium iodide (0.010 g, 0.063 mmol) were dissolved in 2-butanone (5 mL) and the mixture was refluxed (70°C) overnight. The reaction mixture was allowed to cool to rt., and was then concentrated and dissolved in DCM (15 mL) and was washed with 1% Na₂CO₃ aq. solution. The organic phase was dried concentrated and the purified with Biotage Horizon Pioneer® HPFS using a silica cartridge and eluted with EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.1) to give the title compound (37 mg, 62%) as a solid.

¹HNMR (MeOD-*d*₄) δ 7.70 (d, 2H), 7.58-7.65 (m, 4H), 7.25 (m, 2H) 7.07-7.13 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.47 (s, 2H) 2.92 (d, 2H), 2.20 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H).

MS (ESI) 483.4 (M + 1H⁺).

Using the method described in Example 34, the compound of Example 35 was similarly prepared from 2-chloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide and isoquinolin-5-ol:

Example 35

2-(isoquinolin-5-yloxy)-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

¹HNMR (MeOD-*d*₄) δ 9.2 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.66-7.76 (m, 5H), 7.59 (t, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.16 (d, 2H), 2.51 (t, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H).

MS (ESI) 509.2 (M + 1H⁺)

Example 36

2-(3,4-difluorophenoxy)-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

3,4-Difluorophenol (0.059 g, 0.45 mmol) and potassium *tert*-butoxide (0.051 g, 0.45 mmol) were dissolved in dry THF (2 mL). After stirring for 5 minutes, this solution was added to a solution of 2-chloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-

yl)methyl)piperidin-4-yl]acetamide (0.090 g, 0.23 mmol, from Example 31) in dry THF (2 mL). The reaction mixture was stirred at 50°C for 6 hours and was then concentrated. Purification with a Biotage Horizon Pioneer® HPFS using a silica cartridge eluted with EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.1) gave the title compound (0.077 g, 70%) as a solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.64 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.01-7.11 (m, 3H), 6.74 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.9, 153.6 (m), 150.8 (dd, *J*=15.2Hz, *J*=250Hz), 146 (dd, *J*=12.4Hz, *J*=242.5Hz), 143.2, 127.4 (q, *J*=32.9Hz), 127.1 (q, *J*=3.9Hz), 124.2 (q, *J*=273Hz), 123.7, 119.7, 119.2, 118.4, 117.8 (d, *J*=20.2Hz), 113, 110.1 (m), 105.1 (d, *J*=20.6Hz), 68.3, 55.4, 52.2, 46.6, 32.3.

MS (ESI) 494.3(M + 1H⁺), MS (ESI) 492.0(M - 1H⁺).

Example 37

2-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-chloro-5-hydroxypyridine (0.162 g, 1.25 mmol) and potassium tert-butoxide (0.140 g, 1.25 mmol) were dissolved in dry THF (10 mL). After stirring for 5 minutes, this solution was added to a solution of 2-chloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide (0.250 g, 0.63 mmol, from Example 31) dissolved in dry THF (10 mL). The reaction mixture was stirred at rt. over night. The solution was concentrated and dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL), washed with saturated Na₂CO₃ aqueous solution (10 mL), concentrated and purified with a Biotage Horizon Pioneer® HPFS using a silica cartridge eluted with EtOAc:MeOH:TEA (gradient from 100:2:0.2 to 100:5:0.5), followed by purification by HPLC, to give the title compound (0.136 g, 44%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.46 (dd, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (bs, 1H), 6.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.25 (bs, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.28 (bs, 2H), 2.81 (bs, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.70 (bs, 2H), 1.39 (dt, *J* = 10.8 Hz, 2H).

MS (ESI) 493.2 (M + 1H⁺), MS (ESI) 491.4 (M - 1H⁺).

Example 38

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-([1-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide (0.120 g, 0.45 mmol, from Example A) and 1-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (0.129 g, 0.54 mmol, from Example P) were dissolved in DCM (7.5 mL) in a 16 mL vial and stirred for 10 minutes. MP-BH(OAc)₃ (0.531 g, 1.12 mmol) was then added and the vial was loosely sealed with a cap and the reaction left stirring for 2 hours. The reaction mixture was filtered and the filtrate was washed with MeOH (2 mL), concentrated and purified with a Biotage Horizon Pioneer® HPFS using a silica cartridge eluted with EtOAc:MeOH:TEA (gradient from 100:2:0.2) to give the title compound (0.167 g, 76%) as a white solid after evaporation from MeCN.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (bs, 1H), 6.91 (bs, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.36 (bs, 2H), 4.43 (bs, 2H), 3.88 (bs, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.51 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.9, 157.9, 141.2, 138.8, 135.4, 130.8, 127.2, 124.9, 122.6, 121.6, 119.1, 118.1, 115.7, 114.2, 113.0, 67.8, 55.3, 52.2, 46.6, 32.2.

MS (ESI+) 493.1 (M + H⁺), MS (ESI-) 491.1 (M - H⁺).

Example 39

2-(biphenyl-3-yloxy)-N-[1-([1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl]acetamide, acetate salt

3-phenylphenol (0.021 g, 0.125 mmol), and potassium tert-butoxide (0.014 g, 0.125 mmol) were dissolved in dry THF (2 mL). After stirring for 5 minutes, this solution was added to a solution of 2-chloro-N-[1-([1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl]acetamide (0.025 g, 0.063 mmol, from Example 31) dissolved in dry THF (2 mL). The reaction mixture was stirred at rt. over night.

The reactions mixture was concentrated and dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL) and washed with Na₂CO₃ (5g /100 mL) aq. solution. Purification with HPLC gave the title compound (0.009 g, 23%).

MS (ESI) 534.4 (M + 1H⁺), MS (ESI) 532.4(M - 1H⁺).

Example 40

2-(4-chlorophenoxy)-2-methyl-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]propanamide, acetate salt

5 1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-amine dihydrochloride (0.025 g, 0.063 mmol, from Example 29) and 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoic acid (0.016 g, 0.076 mmol) were dissolved in DMF (2 mL) and N,N-Diisopropylethylamine (0.029 g, 0.23 mmol) was added to the stirred solution. HATU (0.029 g, 0.076 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at rt over night. The
10 reactions mixture was concentrated and purified with HPLC to give the title compound (0.020 g, 56%).

MS (ESI) 520.3 (M + 1H⁺), MS (ESI) 518.6 (M - 1H⁺).

Example 41

15 **2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}azetidin-3-yl]acetamide**

a) *tert*-butyl [1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}azetidin-3-yl]carbamate

20 *tert*-butyl azetidin-3-ylcarbamate (200 mg, 1.16 mmol) and 1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (1.2eq) were dissolved/suspended in DCM (10mL) in a 16 mL vial and stirred for 10 minutes. MP-BH(OAc)₃ (2.5eq) was then added and the vial loosely sealed with a cap and the reaction left for 3h. The reaction was filtered washing with DCM (2mL) and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield a brown oil. Flash chromatography on
25 the Biotage 40g column using isocratic EtOAc:MeOH:TEA (100:3:0.2) gave the product as a white solid (334mg, 73%).

MS (ESI⁺): 396.1 (M+H⁺); MS (ESI⁻): 394.06 (M-H⁺)

b) 2-chloro-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}azetidin-3-yl]acetamide

30 To *tert*-butyl [1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}azetidin-3-yl]carbamate (334 mg, 0.85 mmol) was added 4M HCl in dioxane (10 mL) and stirred for

1 hour. To the resultant solution/precipitate was added ether (50 mL) to cause further precipitation. Filtration and washing with ether (100 mL) yielded a white solid. After drying *in vacuo* the solid was suspended in DCM (5 mL) and shaken with 10%Na₂CO₃ (5mL). The organic layer was separated over a phase separator washing through with DCM (5 mL). To the pooled DCM fractions was added a preformed solution of chloroacetic acid (1.2 eq) and EDC.HCl (1.2 eq) in DCM (5 mL). The reaction was stirred for 2 hours, concentrated *in vacuo* and the oily residue purified by flash chromatography on a 40g Biotage column using EtOAc/MeOH/TEA (100/2/0.2) to yield a white solid (193mg, 62%).

10 HPLC purity 98%

c) 2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}azetidin-3-yl]acetamide

To 3-chlorophenol (2 eq) dissolved in dry THF (1mL) was added tert-butoxide (2 eq) and agitated for 5 minutes. In turn this was added to a solution of 2-chloro-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}azetidin-3-yl]acetamide (140 mg, 0.38 mmol), in THF (4mL) heated to 80C and stirred for 1 hour. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* and dissolved in MeOH/DCM.

Flash chromatography on the Biotage 9g column using isocratic EtOAc:MeOH:TEA (100:1:0.1) gave the product as a white solid after evaporation from ether (159mg, 91%).

¹HNMR (CDCl₃) δ 3.1 (t, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.6 (tt, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.95-7.05 (m, 5H), 7.2 (t, 1H), 7.45 (d 2H), 7.65 (d, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 167.4, 158.0, 143.2, 135.4, 130.8, 127.4 (q, J=33), 127.1 (q, J=3.3), 124.3 (q, J=271), 122.9, 122.6, 119.8, 119.5, 117.6, 115.8, 113.0, 112.1, 67.6, 61.4, 55.9, 40.8

MS (ESI+):464.05 (M+H⁺); MS (ESI-): 462.00 (M-H⁻)

Example 42

2-(diphenylmethoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-chloro-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide (0.075 g, 0.19 mmol) was dissolved in dry THF (2 mL). Diphenylmethanol

(0.069 g, 0.38 mmol) and potassium *tert*-butoxide (0.042 g, 0.38 mmol) was dissolved in dry THF (2 mL) and stirred for 5 min. before adding it to the solution of 2-chloro-*N*-[1-((1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl]acetamide in THF. Stirred at 50°C for 12 hours. Concentrated and purified with Biotage Horizon Pioneer® HPFS using a silica cartridge with gradient elution with *n*-Heptane / EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.1) to give the title compound in 0.059 g (58%).

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.70 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 4H), 7.20-7.26 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.14 (t, 2H, *J* = 11.1 Hz), 1.82 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

¹³C NMR (CD₃OD) δ 170.4, 143.4, 141.5, 128.4, 127.7, 127.4 (q, *J*=28.5Hz), 126.9, 126.8 (q, *J*=3.3Hz), 124.4 (q, *J*=270Hz), 122.1, 119.2, 119.1, 118.9, 113.0, 84.4, 68.2, 54.7, 51.6, 46.3, 30.9.

MS (ESI+) 548.5(M + 1H⁺), MS (ESI-) 546.2(M - 1H⁺).

Example 43

2-(3-chlorophenoxy)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-((1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl]acetamide and 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-((1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl]acetamide

a) *tert*-butyl 4-[(trimethylsilyl)oxy]-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate

To a solution of *tert*-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (5 g, 20.1 mmol) in dry DMF (20 mL) was added TMSCl (1.2 eq), TEA (2.4 eq, fresh) and the mixture stirred at 80°C for 18h under N₂. The mixture was diluted with hexane (100 mL) and washed with 10% NaHCO₃ (aq) (2x100 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo.

Column chromatography using EtOAc/Heptane (1:9) gave the product as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.2 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.1 (br.s, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.7 (s, 1H).

b) *tert*-butyl (3*S*,4*S*)-4-[(3-chlorophenoxy)acetyl]amino-3-fluoropiperidine-1-carboxylate and *tert*-butyl (3*R*,4*R*)-4-[(3-chlorophenoxy)acetyl]amino-3-fluoropiperidine-1-carboxylate

To a stirred solution of *tert*-butyl 4-[(trimethylsilyl)oxy]-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (3.4 g, 12.5 mmol) in Dry MeCN (15 mL) was added, under N₂, Selectfluor reagent (1.1 eq) and the mixture stirred for 2 hours at rt. The reaction mixture was then poured into EtOAc (50 mL) and washed with 1% NaHCO₃ (aq) 50 mL and saturated brine (50 mL). The organics were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Flash Chromatography on a Biotage Column (40 g) using EtOAc/Heptane gradient 20-100% gave the fluorinated intermediate as a yellowish oil (1.6 g, 7.4 mmol). The oil was taken up in methanol (20 mL) to which was added ammonium acetate (7 eq) and stirred for 2 h at room temperature. Sodium cyanoborohydride (1.2 eq) was then added and the reaction stirred for a further 4 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness and the organics extracted with ethylacetate (2x50 mL) from a 1% aq solution of Na₂CO₃ (100 mL). The EtOAc was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated *in vacuo*. The resulting amino derivative was dissolved in DCM (10 mL) to which was added a preformed solution of (3-chlorophenoxy)acetic acid (1 eq), EDC.HCl (1eq) and the mixture stirred for 2 hours at rt. The mixture was shaken with 0.1 M KHSO₄ (aq) (50 mL), filtered over a phase separator and concentrated in vacuo. The resulting oil was flash chromatographed using the Horizon Biotage 40g column with a gradient of EtOAc/Heptane 10-50%. The diastereoisomers were separated, the quicker eluting being the *trans* relative isomers, and isolated as a white solid. (310 mg, 11%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 4.5 (s, 2H), 2.2-2.6 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 3.8-4.6 (m, 4H), 6.6 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (t, 1H).

c) 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide and 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

tert-butyl (3*S*,4*S*)-4-[[[(3-chlorophenoxy)acetyl]amino]-3-fluoropiperidine-1-carboxylate and *tert*-butyl (3*R*,4*R*)-4-[[[(3-chlorophenoxy)acetyl]amino]-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (140 mg, 0.362 mmol) was dissolved in 4M HCl in Dioxane (10mL), stirred at rt for 2 hours and the solvents removed in vacuo.

The resulting oil, DIPEA (2 eq) and 1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde (1.2 eq) were dissolved in DCM (7.5 mL) in a 16mL vial and stirred for 10

minutes. MP-BH(OAc)₃ (3 eq) was added and the vial loosely sealed with a cap and the reaction stirred for 3h at rt. The reaction was filtered washing with DCM/MeOH (4 mL) and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield a yellow oil.

Flash chromatography on the Biotage 9g column using gradient EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.5) 10-100% over 540 mL against EtOAc gave the product as a colourless oil (146 mg, 68%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.6 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.8 (br.d., 1H), 3.3 (dt, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.3-4.6 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.3 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.65 (d, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 167.9, 158.1, 143.2, 135.5, 130.8, 127.4 (q, *J*=33.3), 127.1 (q, *J*=3.3), 124.3 (q, *J*=270), 123.1, 122.7, 119.8, 119.4, 118.4, 115.9, 113.1, 112.9, 90.4 (d, *J*=185), 67.8, 55.4, 56.2 (d, *J*=26), 54.7, 51.6 (d, *J*=16), 51.4, 30.1 (d, *J*=7).

MS (ESI+): 510.13 (M+H⁺); MS (ESI-): 508.09 (M-H⁺)

Example 44

2-(3,4-difluorophenoxy)-*N*-[1-([1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]acetamide

2-(3,4-difluorophenoxy)-*N*-pyrrolidin-3-yl acetamide (0.075 g, 0.29 mmol), 1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde (0.084 g, 0.35 mmol) and MP-triacetoxyborohydride (0.35 g, 0.73 mmol) was dissolved in methylene chloride (4 mL) and stirred for 4 hours. Added water (2 mL) and separated on phase separator. Concentrated and purified with Biotage Horizon Pioneer® HPFS using a silica cartridge elution with EtOAc:MeOH:TEA (100:2:0.2) to give the title compound in 0.120 g (85%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.63 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.00-7.10 (m, 3H), 6.81 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.74 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.54 (q, 2H, *J* = 12.8 Hz), 2.94 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.32 (m, 2H) 1.60-1.70 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.9, 153.6 (m), 150.7 (dd, *J*=13.8Hz, *J*=249.1Hz), 146 (dd, *J*=14.8Hz, *J*=243.8Hz), 143.2, 127.4 (q, *J*=30.7Hz), 127.0 (q, *J*=3.8Hz), 124.3, 124.3 (q, *J*=270.9Hz), 119.7, 119.3, 117.9, 117.7 (d, *J*=19.2Hz), 112.7, 110.1 (m), 105.0 (d, *J*=20.3Hz), 68.2, 60.7, 52.9, 52.2, 48.5, 32.7.

MS (ESI+) 480.7(M + 1H⁺), MS (ESI-) 478.3(M - 1H⁺).

The enantiomers of the compound of Example 44 were separated by multiple injections (24 mg in 2ml EtOH) on a Chiralpak AS column (250 x 20 mm I.D.) with EtOH/TEA (100/0.1) as the mobile phase at 40°C. E.e. analysis was performed on a Chiralpak AS column (4.6 x 250 mm I.D.) at ambient temperature and detection at 225 nm.

Example 44 a

(+) 2-(3,4-difluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}pyrrolidin-3-yl]acetamide.

10 Eluent 1, 35 mg (72%) 99.8 % e.e., $[\alpha]_D^{20} = +8.1$ (c 1.0, CH₃CN)

Example 44 b

(-) 2-(3,4-difluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}pyrrolidin-3-yl]acetamide.

15 Eluent 2, 37 mg (77%) 99.1 % e.e., $[\alpha]_D^{20} = -8.3$ (c 1.0, CH₃CN)

Example 45

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-((trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

20 2-(3-chlorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide (60 mg, 0.22 mmol) and 1-[4-((trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (1.2 eq) were dissolved in DCM (7.5 mL) and left to stir for 10 minutes. MP-BH(OAc)₃ (2.5 meq) was added and the reaction stirred for a further 2h at ambient temperature. The reaction was filtered, washed through with DCM/MeOH (1:1, 4 mL) and the filtrate concentrated *in vacuo*. Flash silica chromatography on a 9g Biotage cartridge eluting with a gradient of EtOAc/MeOH/TEA (100/5/0.5) 10-100% over 540 mL against EtOAc yielded the product as an oil (85mg, 65%, 95% purity).

¹HNMR (CDCl₃) δ 8.05 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.4 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.11 (t, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

30 ¹³CNMR (CDCl₃): δ 167.0, 158.0, 146.7, 135.5, 133.1, 130.8, 126.4, 125.5, 122.6, 119.6, 119.2, 118.4, 118.1, 115.8, 114.6, 113.0, 67.7, 55.3, 52.2, 46.5, 32.3

MS (ESI⁺): 556.5 (M+H⁺); MS (ESI⁻): 554.1 (M-H⁺)

Example 46

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrol-3-yl]methyl)piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide (60 mg, 0.22 mmol) and 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrole-3-carbaldehyde (1.2eq) were dissolved in DCM (7.5mL) and left to stir for 10 minutes. MP-BH(OAc)₃ (2.5 meq) was added and the reaction stirred for a further 2h at ambient temperature. The reaction was filtered, washed through with DCM/MeOH (1:1, 4 mL) and the filtrate concentrated in vacuo. Flash silica chromatography on a 9g Biotage cartridge eluting with a gradient of EtOAc/MeOH/TEA (100/5/0.5) 10-100% over 540 mL against EtOAc yielded the product as a white solid. (82mg, 71%, 98% purity).

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.2 (t, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (m, 3H), 6.8 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.11 (t, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 167.0, 158.0, 144.5, 141.6, 137.4, 135.4, 132.0 (t, J=260), 130.8, 123.0, 122.6, 119.8, 119.1, 115.7, 115.6, 113.0, 112.5, 110.0, 103.3, 67.7, 55.4, 52.1, 46.5, 32.3

MS (ESI⁺): 556.5 (M+H⁺); MS (ESI⁻): 554.1 (M-H⁺)

Pharmacological Properties

MCH1 receptor radioligand binding.

Assays were performed on membranes prepared from CHO-K1 cells expressing the human Melanin concentrating hormone receptor 1 (MCH1r). Assays were performed in a 96-well plate format in a final reaction volume of 200μl per well. Each well contained 6 μg of membrane proteins diluted in binding buffer (50 mM Tris, 3 mM MgCl₂, 0.05 % bovine serum albumin and the radioligand ¹²⁵I-MCH (IM344 Amersham) was added to give 10 000 cpm (counts per minute) per well. Each well contained 2μl of the appropriate concentration of competitive antagonist prepared in DMSO and left to stand at 30 °C for 60 minutes. Non-specific binding was determined as that remaining following incubation

with 1 μ M MCH (Melanin concentrating hormone, H-1482 Bachem). The reaction was terminated by transfer of the reaction to GF/A filters using a Micro96 Harvester (Skatron Instruments, Norway). Filters were washed with assay buffer. Radioligand retained on the filters was quantified using a1450 Microbeta TRILUX (Wallac, Finland).

Non-specific binding was subtracted from all values determined. Maximum binding was that determined in the absence of any competitor following subtraction of the value determined for non-specific binding. Binding of compounds at various concentrations was plotted according to the equation

$$y = A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D))$$

and IC_{50} estimated where

A is the bottom plateau of the curve i.e. the final minimum y value

B is the top of the plateau of the curve i.e. the final maximum y value

C is the x value at the middle of the curve. This represents the log EC_{50} value when $A + B = 100$

D is the slope factor. x is the original known x values. y is the original known y values.

The compounds exemplified herein had an IC_{50} of less than 1 μ M in the abovementioned human MCHr binding assay. Preferred compounds had an activity of less than 0.3 μ M. For instance, the following IC_{50} values were obtained for the compounds of the following examples:

Example 3, 0.167 μ M

Example 8, 0.105 μ M

Example 29, 0.066 μ M

Example 41, 0.039 μ M

Example 44, 0.027 μ M

Assays may also be performed on membranes prepared from HBK293 cells stably expressing the rat Melanin concentrating hormone receptor 1 (MCH1r) (Lembo et al. *Nature Cell Biol.* 1 267-271). Assays were performed in a 96-well plate format in a final reaction volume of 200 μ l per well. Each well contained 5 μ g of membrane proteins diluted in binding buffer (50 mM Tris, 3 mM $MgCl_2$, 0.05 % bovine serum albumin and the

radioligand ^{125}I -MCH (IM344 Amersham) was added to give 10 000 cpm (counts per minute) per well. Each well contained 2 μl of the appropriate concentration of competitive antagonist prepared in DMSO and left to stand at room temperature for 60 minutes. Non-specific binding was determined as that remaining following incubation with 1 μM MCH (Melanin concentrating hormone, H-1482 Bachem). The reaction was terminated by transfer of the reaction to GF/A filters using a Micro96 Harvester (Skatron Instruments, Norway). Filters were washed with assay buffer. Radioligand retained on the filters was quantified using a1450 Microbeta TRILUX (Wallac, Finland).

10 MCH1 functional assay

Membranes expressing recombinant hMCHr (5.45 pmol/mg protein; Euroscreen) were prepared in assay buffer (50 mM HEPES, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA, 200 μM DTT, 20 μM GDP (Sigma) containing 0.1 $\mu\text{g/ml}$ BSA, pH7.4) before assay. The assays were performed using membranes at 6 $\mu\text{g/well}$ in an assay volume of 200 μl and the appropriate concentrations of compounds prepared in DMSO. The reaction was started by addition of 0.056 nM [^{35}S]GTP γS (Specific activity >1000 Ci/mmol; Amersham) and an ED_{50} concentration of MCH (determined for each membrane and each MCH batch). Non-specific binding was determined using 20 μM non-radiolabelled GTP γS . Plates were incubated for 45 min at 30°C. Free and bound GTP γS were separated by filtration binding using GF/B filter mats presoaked in wash buffer (50 mM Tris, 5 mM MgCl_2 , 50 mM NaCl, pH 7.4) using a Micro96 cell harvester (Skatron Instruments) and the filters then dried at 50°C before counting using a1450 Microbeta TRILUX (Wallac).

Data are means $\pm$ SD for experiments performed in triplicate. IC_{50} values of antagonists were determined using non-linear regression analysis of concentration response curves using Activity Base. For instance, the following IC_{50} values were obtained for the compounds of the following examples:

Example 3, 0.045 μM

Example 8, 0.111 μM

Example 29, 0.066 μM

50

47

WO 2005/090330

PCT/SE2005/000411

86

Compounds of the invention gave a significant decrease in food intake, the effect being more pronounced on the reduction of intake of "palatable-paste" food. Compounds of the invention also significantly decreased weight gain over the 24-hr observation period.

5

Pharmacodynamic effect in rat

Male Wistar-Hanover rats (Charles River, 300-350 grams) were acclimated to individually housing in conventional cages (Makrolon III) with 12:12 hour light-dark photoperiod (lights on at 06.00) in a temperature (20-22°C) and humidity (40-60%) controlled room. R-3 lab chow (Lactanin, Vadstena, Sweden) and tap water from bottles were allowed *ad libitum*. At 16.00 on the day before experiments, animals were weighed & food (but not water) was removed. At 08.00 on experiment day, animals were weighed & compound (i.p. amorphous nanoparticle formulation, 5ml/kg) or vehicle (3-10% DMA depending on compound formulation) administered. Animals were returned to their home cages & given access to a weighed amount of food. This food was then re-weighed 1, 2, 4, 6 & 24 hours later, and food consumption calculated by the difference from initial food weight. For example, the compound of Example 34 (16.7 $\mu\text{mol/kg}$) reduced food intake by 20 % during the time interval 0-4 h.

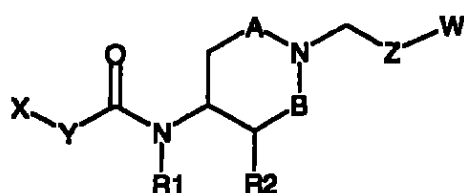
Animals were further weighed at the 24-hr timepoint, and change in body weight over the treatment period was calculated. Compounds of the invention significantly decreased weight gain over the 24-hr observation period.

Pharmacodynamic effect in mouse

Female C57Bl6 mice (19-21 g) were singly housed for 7-days with *ad libitum* access to a "bland-paste" made from normal laboratory chow (R-3 Lactanin, Vadstena, Sweden) or to a "palatable-paste" of similar consistency containing oatmeal, butter, sugar, cocoa powder, cocoa butter & peanut butter. The day before the experimental day, food was removed for 12 hours. At 09.00 on experiment day, animals were weighed & compound (i.p. amorphous nanoparticle formulation, 10 ml/kg) or vehicle (0.1% Tween 80 or <5% DMA, depending on compound formulation) administered. Animals were returned to their home cages & given access to weighed amounts of both bland & palatable pastes. This food was then re-weighed 2, 4 and 6 hours later, and consumption of each food type calculated by the difference from initial food weight. Animals were further weighed at 24-hrs after administration, and change in body weight over the treatment period was calculated.

Claims

1. A compound of formula I



(I)

wherein X represents phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[b]thienyl or benzimidazolyl,

wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group, phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl, wherein the aromatic substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be substituted by fluoro, chloro or cyano, or

X represents a diphenylmethyl or a dipyridinylmethyl group, optionally independently substituted at the aryl group(s) by one or more cyano, halo, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂, SCH₂ (wherein the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH, wherein each carbon in Y is optionally substituted by 1 or 2 methyl groups and/or 1 or 2 fluoro,

R¹ represents H or a C₁₋₄alkyl group,

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents CH₂, R₂ represents H or F,

Z represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each Z is optionally substituted by one or more of

the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, or W is optionally substituted with a trifluoromethylsulfonyl or a 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as tautomers, optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof, with the proviso that 2-(4-chlorophenoxy)-N-(1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]piperidin-4-yl)acetamide is excluded.

2. A compound according to claim 1, in which X represents a phenyl or pyridyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or X represents a diphenylmethyl or a dipyridinylmethyl group, optionally substituted at the aryl group(s) by one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂ or SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH,

R¹ is hydrogen or methyl

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents CH₃, R₃ represents H or F,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof.

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein X represents naphthyl or a heteroaryl ring selected from quinolinyl, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[b]thienyl, or benzimidazolyl,

5 wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, or a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group,

Y is OCH₂ or SCH₂ (wherein the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH,

10 R¹ is hydrogen or methyl,

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents CH₂, R₂ represents H or F,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

15 W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring
20 (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W),
as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof.

4. A compound according to any of the preceding claims, wherein X represents a phenyl or pyridyl group optionally substituted by one or more halogen and is further substituted by a
25 phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl group, wherein the substituents (*i.e.* phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be further substituted by one or more fluoro, chloro or cyano

Y is OCH₂ or SCH₂ (wherein the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH,

R¹ is hydrogen or methyl,

30 A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents CH₂, R₂ represents H or F,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof.

5. A compound according to any of the preceding claims, in which X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or X represents a diphenylmethyl or a dipyridinomethyl group, optionally substituted at the aryl group(s) by one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH_2 (in which the heteroatom is connected to X),

R^1 is hydrogen,

A represents $(\text{CH}_2)_n$, wherein n is 0 or 1 and B represents $(\text{CH}_2)_m$, wherein m is 0 or 1,

R^2 represents H or, when A and B are identical and represents CH_2 , R_2 represents H or F,

Z is thienyl, furyl or pyrrolyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W), as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. A compound according to any of the preceding claims, in which X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or X represents a diphenylmethyl group, optionally

substituted at the phenyl group(s) by one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH_2 (in which the heteroatom is connected to X),

R^1 is hydrogen,

5 A represents $(\text{CH}_2)_n$, wherein n is 0 or 1 and B represents $(\text{CH}_2)_m$, wherein m is 0 or 1,

R^2 represents H or, when A and B are identical and represents CH_2 , R_2 represents H or F,

Z is 2,5-thienyl (where position 2 is linked to group W),

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl,

10 isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W),

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

15

7. A compound according to any of the preceding claims, in which X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or X represents a diphenylmethyl group, optionally substituted at the phenyl group(s) by one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

20

Y is OCH_2 (in which the heteroatom is connected to X),

R^1 is hydrogen,

A represents $(\text{CH}_2)_n$, wherein n is 0 or 1 and B represents $(\text{CH}_2)_m$, wherein m is 0 or 1,

R^2 represents H or, when A and B are identical and represents CH_2 , R_2 represents H or F,

25 Z is 2,5-furyl (where position 2 is linked to group W),

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following:

cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W),

30

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

8. A compound according to any of the preceding claims, in which X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or X represents a diphenylmethyl group, optionally substituted (at the phenyl group(s)) by one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂ (in which the heteroatom is connected to X),

R¹ is hydrogen,

A represents (CH₂)_n, wherein n is 0 or 1 and B represents (CH₂)_m, wherein m is 0 or 1,

R² represents H or, when A and B are identical and represents CH₂, R₂ represents H or F,

Z is 1,3-1H pyrrolyl (in which the heteroatom is connected to W),

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl, or with one trifluoromethylsulfonyl or one 2,2-difluoro-1,3-dioxolane ring (fused with two adjacent aromatic carbon atoms in W),

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. A compound according to any of the preceding claims, in which Z is pyrrolyl.

10. A compound according to any of the preceding claims, in which Z is 1,3-1H pyrrolyl (in which the heteroatom is connected to W).

11. A compound according to any of the preceding claims, in which W is phenyl or 2-pyridyl, optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethyl or trifluoromethylsulfonyl.

12. A compound according to any of the preceding claims, in which Y is OCH₂.

13. One or more of the following compounds:

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-[(1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl)acetamide

5 2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

10 2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-(4-pyridin-2-ylbenzyl)piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({5-(4-chlorophenyl)-2-furyl)methyl}piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

15 2-(3-chlorophenoxy)-N-{1-[3-(1H-pyrrol-1-yl)benzyl]piperidin-4-yl}acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-(3-pyridin-2-ylbenzyl)piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({5-(2,4-dichlorophenyl)-2-furyl)methyl}piperidin-4-yl)acetamide

20 2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({5-[1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

N-(1-({1-(4-bromophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl)-2-(3-chlorophenoxy)acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-methyl-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

25 2-[(3-chlorophenyl)thio]-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(pyridin-3-yloxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

30 2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-N-[1-({1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-cyanophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

5 2-(3-fluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-cyanophenoxy)-N-[1-({5-[1-methyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

10 2-(2-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-furyl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({1-[4-cyanophenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl)acetamide

15 2-(3-cyanophenoxy)-N-(1-({5-(2,4-dichlorophenyl)-2-furyl)methyl}piperidin-4-yl)acetamide

2-(3-cyanophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

20 2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-({1-[5-chloropyrimidin-2-yl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl)acetamide

3-(3-chlorophenyl)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]propanamide

(2*E*)-3-(3-chlorophenyl)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acrylamide

25 2-(3,5-difluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(2,6-diisopropylphenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

30 2-(3-isopropylphenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(2-cyanophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(isoquinolin-5-yloxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

5 2-(3,4-difluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

10 2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

2-(biphenyl-3-yloxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide,

2-(4-chlorophenoxy)-2-methyl-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]propanamide,

15 2-(3-chlorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}azetidin-3-yl]acetamide

2-(diphenylmethoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

20 2-(3-chlorophenoxy)-N-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide,

2-(3-chlorophenoxy)-N-[(3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

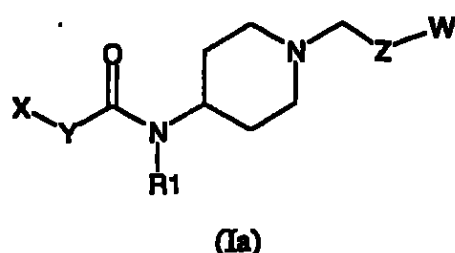
2-(3,4-difluorophenoxy)-N-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}pyrrolidin-3-yl]acetamide

25 2-(3-chlorophenoxy)-N-{1-[(1-[4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}acetamide

2-(3-chlorophenoxy)-N-(1-{[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl)acetamide

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

14. A compound of formula Ia



- 5 wherein X represents a 5-10 membered aryl or a heterocyclic group selected from pyrrolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinoliny, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[b]thienyl or benzimidazolyl, wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a
- 10 C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro, a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group, phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl, wherein the aromatic substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be substituted by fluoro, chloro or cyano,
- 15 Y is OCH₂, SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X), CH₂CH₂ or CH=CH, wherein each carbon in Y is optionally substituted by 1 or 2 methyl groups and/or 1 or 2 fluoro,
- R¹ represents H or a C₁₋₄alkyl group,
- Z represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl,
- 20 pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each Z is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro,
- W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl,
- 25 pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro,

as well as tautomers, optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof,
with the proviso that 2-(4-chlorophenoxy)-N-{1-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzyl]piperidin-4-yl}acetamide is excluded.

5

15. A compound according to claim 14, in which X represents a phenyl or pyridyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH₂ or SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X) CH₂CH₂ or CH=CH,

10 R¹ is hydrogen or methyl,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl,
15 pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof.

20 16. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein X represents naphthyl or a heteroaryl ring selected from quinoliny, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzo[b]thienyl, or benzimidazolyl,

wherein each X is optionally substituted by one or more of the following: cyano, halo, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one or more fluoro, a C₁₋₄ alkoxy group
25 optionally substituted by one or more fluoro, a group CONR^aR^b in which R^a and R^b independently represent a C₁₋₃ alkyl group,

Y is OCH₂ or SCH₂ (both in which the heteroatom is connected to X) CH₂CH₂ or CH=CH,
R¹ is hydrogen or methyl,

30 Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl,

pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof.

5

17. A compound according to any of the preceding claims, wherein X represents phenyl or pyridyl group optionally substituted by one or more halogen and is further substituted by a phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl group, wherein the substituents (i.e. phenyl, phenoxy, 2-pyridyl or 3-pyridyl) may optionally be further substituted by one or more fluoro, chloro or cyano,

10

Y is OCH_2 or SCH_2 (both in which the heteroatom is connected to X) CH_2CH_2 or $\text{CH}=\text{CH}$,
 R^1 is hydrogen or methyl,

Z is phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrrolyl wherein each Z is optionally substituted by cyano, fluoro, chloro or trifluoromethyl,

15

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from thienyl, furyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

20

as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof.

18. A compound according to any of the preceding claims, in which X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

25

Y is OCH_2 (in which the heteroatom is connected to X),

R^1 is hydrogen,

Z is thienyl, furyl or pyrrolyl,

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

30

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

19. A compound according to any of the preceding claims, in which X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

5 Y is OCH_2 (in which the heteroatom is connected to X),

R^1 is hydrogen,

Z is 2,5-thienyl (where position 2 is linked to group W),

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following:
10 cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,
as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

20. A compound according to any of the preceding claims, in which X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

15 Y is OCH_2 (in which the heteroatom is connected to X),

R^1 is hydrogen,

Z is 2,5-furyl (where position 2 is linked to group W),

20 W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following:
cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,
as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

21. A compound according to any of the preceding claims, in which X represents a phenyl group substituted with one or more cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

Y is OCH_2 (in which the heteroatom is connected to X),

30 R^1 is hydrogen,

Z is 1,3-1H pyrrolyl (in which the heteroatom is connected to W),

W represents phenyl or a heterocyclic group selected from pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl wherein each W is optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl,

5 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

22. A compound according to any of the preceding claims, in which Z is pyrrolyl.

23. A compound according to any of the preceding claims, in which Z is 1,3-*LH* pyrrolyl
10 (in which the heteroatom is connected to W).

24. A compound according to any of the preceding claims, in which W is phenyl or 2-pyridyl, optionally substituted by one or more of the following: cyano, fluoro, chloro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy or trifluoromethyl.

15

25. A compound according to any of the preceding claims, in which Y is OCH₃.

20

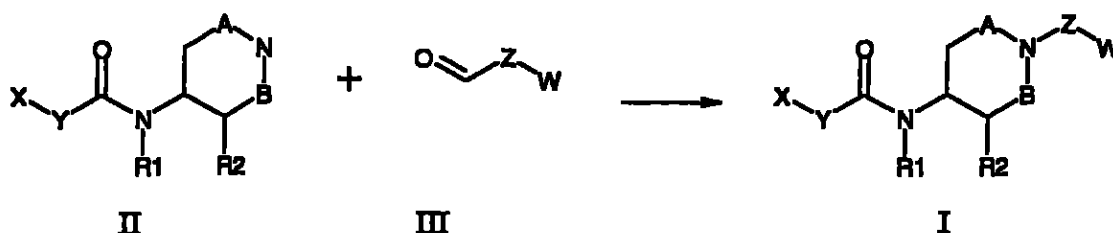
26. A compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 25 for use as a medicament.

27. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I or formula Ia, as defined in any one of claims 1 to 25 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

28. Use of a compound of formula I or formula Ia as defined in any one of claims 1 to 25
25 in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of conditions associated with obesity.

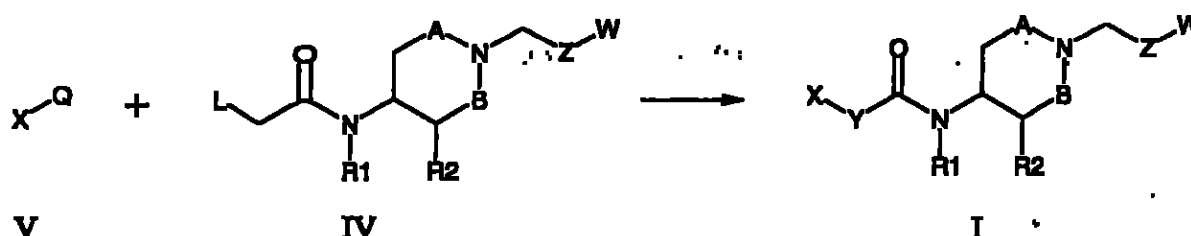
29. A compound as defined in any one of claims 1 to 25 including for use in the treatment
30 of obesity.

30. A process for the preparation of compounds of formula I or formula Ia comprising reacting a compound of formula II with a compound of formula III



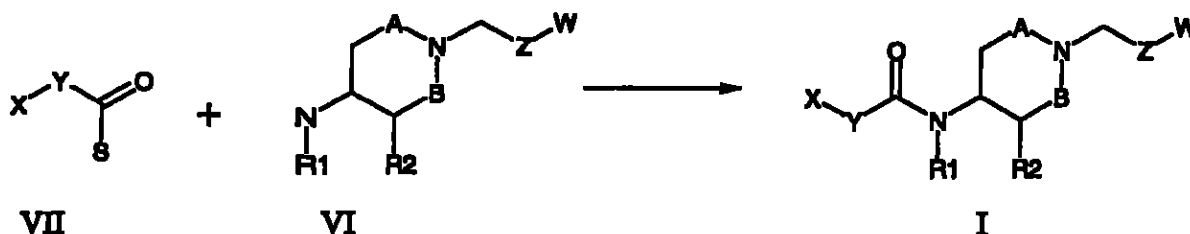
in which X, Y, Z, W, A, B, R¹ and R² are as previously defined,

31. A process for the preparation of compounds of formula I or formula Ia comprising reacting a compound of formula IV with a compound of formula V



in which X, Q, L, Y, Z, W, A, B, R¹ and R² are as previously defined,

32. A process for the preparation of compounds of formula I or formula Ia comprising reacting a compound of formula VI with a compound of formula VII



in which X, Y, S, Z, W, A, B, R¹ and R² are as previously defined,

33. The following compounds of formulae II, III, IV and VI, including salts thereof, which are useful as synthesis intermediates:

2-(3-chlorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide

2-(3-cyanophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide

2-(3-fluorophenoxy)-N-piperidin-4-ylacetamide

2-(2-chlorophenoxy)-*N*-piperidin-4-ylacetamide

N-piperidin-4-yl-2-(pyridin-3-yloxy)acetamide

N-piperidin-4-yl-2-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]acetamide

2-phenoxy-*N*-piperidin-4-ylacetamide

5 2-(3-chlorophenoxy)-*N*-methyl-*N*-piperidin-4-ylacetamide

2-[(3-chlorophenyl)thio]-*N*-piperidin-4-ylacetamide

1-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde

1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde

4-(3-formyl-1*H*-pyrrol-1-yl)benzonitrile

10 2-chloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-yl]acetamide

1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-amine dihydrochloride

tert-butyl[1-({1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl}piperidin-4-

15 yl]carbamate

1-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde

2-(3,4-difluorophenoxy)-*N*-pyrrolidin-3-ylacetamide

1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde

1-(4-Trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde.

20

34. A method of treating obesity, psychiatric disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, bipolar disorder, ADHD, cognitive disorders, memory disorders, schizophrenia, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders and pain related disorders, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound
25 as claimed in any one of claims 1 to 25 to a patient in need thereof.

35. A method of treating obesity, type II diabetes, metabolic syndrome and prevention of type II diabetes comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 25 to a patient in need thereof.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000411

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 401/12, C07D 413/12, C07D 417/12, A61K 31/454, A61K 31/445, A61P 3/04, A61P 25/00

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)

IPC7: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, STN-CAPLUS, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2373186 A (ASTRAZENECA AB), 18 Sept 2002 (18.09.2002), RN 479555-54-9, RN 499555-61-8 ---	1-35
X	EP 1389616 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION), 18 February 2004 (18.02.2004), formula I ---	1-35
X	WO 02066460 A1 (ASTRAZENECA AB), 29 August 2002 (29.08.2002), formulas I-IV ---	1-35
X	WO 0114333 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 1 March 2001 (01.03.2001), formulas I-XIV ---	1-35

☒ 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
- "B" earlier application or patent 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2005

Date of mailing of the international search report

12-07-2005

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Fernando Farieta/EO
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000411

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	File EPODOC/EPO, TAISHO PHARMA CO LTD et al: "Chemokine receptor antagonist", formula I & WO,A1,03104198, 20031218 ---	1-35
A	File EPODOC/EPO, BANYU PHARMA CO LTD et al: "Novel piperidine derivatives", formula I & WO,A1,0053600, 20000914 ---	1-35
A	WO 9938514 A1 (MERCK & CO., INC.), 5 August 1999 (05.08.1999), formula I ---	1-35
A	WO 03080574 A1 (ASTRAZENECA AB), 2 October 2003 (02.10.2003), formula I ---	1-35
A	WO 03106452 A2 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.), 24 December 2003 (24.12.2003), schemes I-VIII ----- -----	30-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/000411

57

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 34-35
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 34-35 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/05/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000411

GB	2373186	A	18/09/2002	AU	9401001 A	22/04/2002
				GB	0104534 D	00/00/0000
EP	1389616	A1	18/02/2004	CA	2445348 A	07/11/2002
				US	20040158071 A	12/08/2004
				CN	1505626 A	16/06/2004
				WO	02088111 A	07/11/2002
WO	02066460	A1	29/08/2002	AT	276246 T	15/10/2004
				AU	8431101 A	22/03/2002
				DE	60201259 D	00/00/0000
				EP	1317855 A	11/06/2003
				EP	1363902 A,B	26/11/2003
				SE	1363902 T3	
				GB	0104050 D	00/00/0000
				JP	2004518742 T	24/06/2004
				US	20040102483 A	27/05/2004
WO	0114333	A1	01/03/2001	AU	6461600 A	19/03/2001
				EP	1212299 A	12/06/2002
				JP	2003507456 T	25/02/2003
				SE	9902987 D	00/00/0000
WO	9938514	A1	05/08/1999	AU	2654399 A	16/08/1999
				CA	2319781 A	05/08/1999
				EP	1052992 A	22/11/2000
				GB	9810890 D	00/00/0000
				JP	2002501898 T	22/01/2002
				US	6132017 A	17/10/2000
				US	6140349 A	31/10/2000
				US	6423303 B	23/07/2002
				US	6476054 B	05/11/2002
WO	03080574	A1	02/10/2003	AU	2003216012 A	00/00/0000
				BR	0308592 A	09/02/2005
				CA	2479887 A	02/10/2003
				EP	1406747 A	14/04/2004
				EP	1490336 A	29/12/2004
				SE	0200919 D	00/00/0000
				US	20040171337 A	02/09/2004
WO	03106452	A2	24/12/2003	AU	2003243497 A	00/00/0000
				CA	2488635 A	24/12/2003
				US	20040106645 A	03/06/2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de septiembre de 2005 (29.09.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2005/090330 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/12, 413/12, 417/12, A61K 31/454, 31/445, A61P 3/04, 25/00

(SE). PONTÉN, Fritiof [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE2005/000411

(74) Agentes: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) Fecha de Presentación Internacional:
21 de marzo de 2005 (21.03.2005)

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0400718-3 22 de marzo de 2004 (22.03.2004) SE
0402780-1 12 de noviembre de 2004 (12.11.2004) SE

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores, e

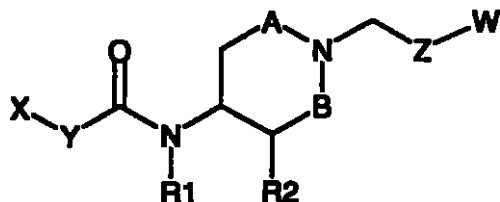
(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
BRICKMANN, Kay [DE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). EGNER, Bryan J. [GB/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). GIORDANETTO, Fabrizio [IT/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). INGHARDT, Tord [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LINUSSON JONSSON, Anna [SE/SE]; Umeå University, Organic Chemistry, S-901 87 Umeå

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE N-PIPERIDINA COMO MODULADORES DE CCR3



(I)

(57) Extracto: Compuestos de fórmula I, procesos para preparar tales compuestos, su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia, y enfermedades relacionadas, y trastornos neuronales tales como demencia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados con el dolor, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

WO 2005/090330 A1

Derivados de *N*-piperidina como moduladores de CCR³

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de fórmula I-I_f, a procesos para preparar tales compuestos, a su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos neuronales y psiquiátricos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

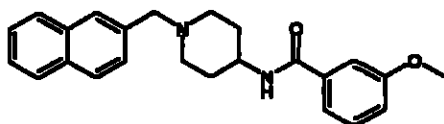
Antecedentes de la invención

La hormona concentradora de melanina (MCH) es un péptido cíclico que se aisló por primera vez de los peces hace más de 15 años. En los mamíferos, la expresión del gen MCH se localiza en la cara ventral de la *zona inserta* y el área hipotalámica lateral (Breton et al., *Molecular and Cellular Neurosciences*, vol. 4, 271-284 (1993)). La última región del cerebro se asocia con el control de conductas tales como comer y beber, con la estimulación y la actividad motora (Baker, B., *Trends Endocrinol. Metab.* 5:120-126 (1994), vol. 5, No. 3, 120-126 (1994)). Aunque la actividad biológica en los mamíferos no se ha definido completamente, recientes trabajos han indicado que MCH promueve la acción de comer y el aumento de peso (US 5,849,708). Por consiguiente, MCH y sus agonistas se han propuesto como tratamientos para la *anorexia nervosa* y la pérdida de peso debida al SIDA, renopatía, o quimioterapia. Análogamente, antagonistas de MCH pueden usarse como tratamiento para la obesidad y otros trastornos caracterizados por la ingestión compulsiva de alimentos y peso corporal excesivo. Se han descubierto proyecciones de MCH en todo el cerebro, incluida la médula espinal, un área importante en procesar la nocicepción, lo cual indica que agentes que actúan a través de MCH1r, tal como compuestos de fórmula I, serán útiles en tratar el dolor.

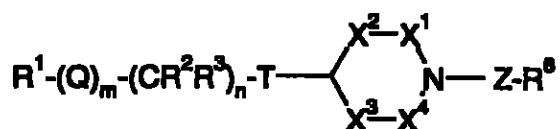
Se han identificado dos receptores para MCH (MCH1r (Shimomura et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Aug 11; 261(3):622-6) & MCH2r (Hilol et al. *J Biol Chem.* 2001 Jun 8;276 (23):20125-9)) en humanos, aunque sólo uno (MCH1r) está presente en especies roedoras (Tan et al. *Genomics* 2002 Jun; 79(6):785-92). En ratones que carecen de MCH1r, no hay una respuesta incrementada de ingestión de alimentos a MCH, y se observa un fenotipo descarnado, sugiriendo que este receptor es responsable de mediar el efecto de ingestión de alimento de MCH (Marsh et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002 Mar 5; 99 (5): 3240-5). Adicionalmente, se ha demostrado que los antagonistas de receptor MCH bloquean los efectos de ingestión de alimentos de MCH (Takekawa et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2002 Mar 8;438(3): 129-35), y reducen el peso corporal & adiposidad en ratas con obesidad inducida por la dieta (Borowsky et al. *Nature Med.* 2002 Aug; 8(8):825-30). La conservación de la distribución y secuencia de MCH1r sugiere un papel similar para este receptor en el hombre y las especies roedoras. Por consiguiente, se han propuesto antagonistas de receptor MCH como tratamiento para la obesidad y otros desórdenes caracterizados por una ingestión excesiva de alimentos y peso corporal.

WO 03/106452 divulga ciertas 1-sustituido-4-(sustituidoamino)piperidinas que se afirma que son antagonistas de MCH-1r.

Un extracto (No. 343 Vu V. Ma et al.,) de la reunión ACS Número 224 en Boston, MA, USA presenta un antagonista de receptor MCH para el tratamiento potencial de obesidad, con la siguiente estructura:



WO 01/14333 y GB 2 373 186 divulgan que compuestos de la siguiente fórmula:



en donde

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

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

R^1 representa un grupo C_1-C_{12} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de ciano, hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi (tal como metoxi o etoxi), C_1-C_6 alquiltio (tal como metiltio), C_3-7 cicloalquilo (tal como ciclopropil), C_1-C_6 alcoxicarbonilo (tal como metoxicarbonilo) y fenilo (éste mismo sustituido en forma opcional por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo (tal como CF_3), fenil(C_1-C_6 alquil) (tal como bencil), C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, $S(O)_2$ (C_1-C_6 alquil), $C(O)NH_2$, carboxi o C_1-C_6 alcoxicarbonil); o

R^1 representa C_2-C_6 alquenilo sustituido en forma opcional por fenilo (éste mismo sustituido en forma opcional por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, fenil(C_1-C_6 alquil), C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, $S(O)_2$ (C_1-C_6 alquil), $C(O)NH_2$, carboxi o C_1-C_6 alcoxicarbonil); o

R^1 representa un sistema de anillo saturado o insaturado, de 3 a 14 miembros, el cual comprende de manera opcional hasta dos átomos de carbono de anillo, que forman grupos carbonilo, y que, de manera opcional, comprende además hasta 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo se sustituye de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, C_1-C_8 alquilo, C_1-C_6 hidroxialquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_{1-6} alcoxi(C_1-C_6 alquil), C_3-C_7 cicloalquil(C_1-C_6 alquil), C_1-C_6 alquiltio(C_1-C_6 alquil), C_1-C_6 alquilcarboniloxi(C_1-C_6 alquil), C_1-C_6 alquil $S(O)_2$ (C_1-C_6 alquil), aril(C_1-C_6 alquil), heterociclil(C_1-C_6 alquil), aril $S(O)_2$ (C_1-C_6 alquil), heterociclil $S(O)_2$ (C_1-C_6 alquil), aril(C_1-C_6 alquil) $S(O)_2$, heterociclil(C_1-C_6 alquil) $S(O)_2$, C_2-

C₆ alquenilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi carboxi-sustituido, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ hidroxialcoxi, C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆ alquilcarboxi-sustituido, ariloxi, heterocicliloxi, C₁-C₆ alquiltio, C₃-C₇ cicloalquil(C₁-C₆ alquiltio), C₃-C₆ alquiniltio, C₁-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ haloalquilcarbonilamino, SO₃H, -NR⁷R⁸, -C(O)NR²³R²⁴, S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, S(O)₂R²⁰, R²⁵C(O), carboxilo, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, arilo y heterociclilo; en donde las anteriores fracciones arilo y heterociclil y se sustituyen de manera opcional por uno o más de halógeno, oxo, hidroxilo, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenil(C₁-C₆ alquil), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, S(O)₂(C₁-C₆ alquil), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo; m es 0 ó 1;

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

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 siempre que cuando n es 0, entonces m es 0;

cada R² y R³ independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₄ alquilo, o (CR²R³)_n representa C₃-C₇ cicloalquilo sustituido de manera opcional por C₁-C₄ alquilo; T representa un grupo NR¹⁰, C(O)NR¹⁰, NR¹¹C(O)NR¹⁰ o C(O)NR¹⁰NR¹¹; X¹, X², X³ y X⁴ son, independientemente, CH₂, CHR¹² {en donde cada R¹² es, independientemente, C₁-C₄ alquilo o C₃-C₇ cicloalquil(C₁-C₄ alquil)} o C=O; o, cuando son CHR¹², los grupos R¹² de X¹ y X³ o X⁴, o, X² y X³ o X⁴ se unen para formar una cadena de dos o tres átomos, la cual es CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂ o CH₂SCH₂; siempre que por lo menos dos de X¹, X², X³ y X⁴ son CH₂;

R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₄ alquilo;

R⁶ es arilo o heterociclilo, ambos sustituidos de manera opcional por uno o más de: halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi(C₁-C₆ alquil), C₃-C₇ cicloalquil(C₁-C₆ alquil), C₁-C₆ alquiltio (C₁-C₆ alquil), C₁-C₆alquilcarboniloxi (C₁-C₆ alquil), C₁-C₆ alquilS(O)₂(C₁-C₆ alquil), aril (C₁-C₆ alquil), heterociclil(C₁-C₆ alquil), arilS(O)₂(C₁-C₆ alquil), heterociclilS(O)₂(C₁-C₆ alquil), aril(C₁-C₆ alquil)S(O)₂, heterociclil(C₁-C₆

alquil)S(O)₂, C₂-C₆ alquenilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi carboxi-sustituido, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ hidroxialcoxi, C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆ alquilcarboxi-sustituido, ariloxi, heterocicliloxi, C₁-C₆ alquiltio, C₃-C₇ cicloalquil(C₁-C₆ alquiltio), C₃-C₆ alquiniltio, C₁-C₆ alquilcarbonilamino, C₁-C₆ haloalquilcarbonilamino, SO₃H, -NR¹⁶R¹⁷, -C(O)NR²¹R²², S(O)₂NR¹³R¹⁴, S(O)₂R¹⁵, R²⁶C(O), carboxilo, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, arilo y heterociclilo; en donde las fracciones anteriores arilo y heterociclilo se sustituyen de manera opcional por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenil(C₁-C₆ alquil), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, S(O)₂(C₁-C₆ alquil), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonilo; R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁴, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³ y R²⁴ son, independientemente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₃-C₇ cicloalquilo, C₃-C₇ cicloalquil(C₁-C₄ alquil) o fenil(C₁-C₆ alquil); y, R¹⁵ y R²⁰ son, independientemente, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ hidroxialquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₇ cicloalquil(C₁-C₄ alquil) o C₁-C₆ alquilo sustituido de manera opcional por fenilo; R²⁵ y R²⁶ son, independientemente, C₁-C₆ alquilo o fenilo (sustituido de manera opcional por uno o más de halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, fenil (C₁-C₆ alquil), C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, S(O)₂(C₁-C₆ alquil), C(O)NH₂, carboxi o C₁-C₆ alcoxicarbonil); o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o solvato de una sal; siempre que cuando T es C(O)NR¹⁰ y R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, entonces n no es 0, tienen actividad como moduladores de actividad de receptor de quimiocina.

Se divulga especialmente el compuesto 2-(4-clorofenoxi)-N-{1-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]piperidin-4-il}-acetamida. Por lo tanto, todos los compuestos divulgados en estas solicitudes como ejemplos se excluyen de las reivindicaciones de compuestos de la presente invención.

Subsiste una necesidad no satisfecha de antagonistas de receptor MCH que sean más potentes, más selectivos, más biodisponibles y produzcan menos efectos colaterales que los compuestos conocidos en este campo.

Sumario de la invención

Es un objeto de la presente invención proveer compuestos, que sena útiles en tratar la obesidad y trastornos relacionados, trastornos psiquiátricos, trastornos neuronales y dolor. Este objeto se ha obtenido puesto que se ha provisto un compuesto de fórmula I-If para uso como un antagonista de receptor MCH.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I-If, y un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula I-If, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades asociadas con obesidad.

De acuerdo con todavía otro aspecto de la invención, se provee un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastorno bipolar, trastornos de deficiencia de atención e hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés), trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia, y enfermedades relacionadas, y trastornos neuronales y trastornos relacionados con el dolor, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva un compuesto de fórmula I-If a un paciente necesitado de ello.

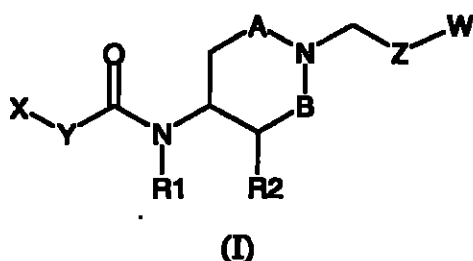
De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I-If.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método de tratar obesidad, diabetes tipo II, síndrome metabólico y prevención de diabetes tipo II que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva un compuesto de fórmula I-I_f a un paciente necesitado de ello.

Compuestos de la presente invención poseen la ventaja de que pueden ser más potentes, más selectivos, más eficaces *in vivo*, ser menos tóxicos, actuar más prolongadamente, producir menos efectos colaterales, absorberse más fácilmente, metabolizarse menos y/o tener un mejor perfil farmacocinético que, o tener otras propiedades farmacológicas o fisicoquímicas útiles sobre, compuestos conocidos en el arte previo.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I



en donde X representa fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo o benzimidazolilo, en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo CONR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C₁₋₃ alquilo, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los sustituyentes aromáticos (es decir, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse de manera opcional por fluoro, cloro o ciano, o

X representa un grupo difenilmetilo o un grupo dipiridinilmetilo, de manera opcional independientemente sustituidos en el grupo(s) arilo por uno o más ciano, halo, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 , SCH_2 (en donde el heteroátomo se conecta a X), CH_2CH_2 o $\text{CH}=\text{CH}$, en donde cada carbono en Y se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos metilo y/o 1 ó 2 fluoro,

R^1 representa H o un grupo C_{1-4} alquilo,

A representa $(\text{CH}_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(\text{CH}_2)_m$, en donde m es 0 ó 1, R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R^2 representa H o F, Z representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, en donde cada Z se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o W se sustituye de manera opcional con un grupo trifluorometilsulfonilo o un anillo 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como tautómeros, isómeros ópticos y sus racematos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que se excluya 2-(4-clorofenoxi)-N-{1-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]piperidin-4-il}acetamida.

Siguen ahora grupos particulares en los cuales se definen con más detalle algunos de X, Y, Z, W, R^1 y R^2 en compuestos de fórmula I. Se entenderá que tales definiciones de grupos pueden usarse, donde se estime apropiado,

con cualquiera de las otras definiciones de grupos, reivindicaciones o incorporaciones como se define más arriba o más adelante en el texto.

En una incorporación de la invención, X representa un grupo fenilo o piridilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o X representa un grupo difenilmetilo o dipiridinilmetilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) arilo por uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, Y es OCH_2 ó SCH_2 (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X), CH_2CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$,

R^1 es hidrógeno o metilo, A representa $(\text{CH}_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(\text{CH}_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R^2 representa H o F,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra incorporación de la invención, X representa naftilo, quinolinilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[b] tienilo, o benzimidazolilo,

en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional

por uno o más fluoro, o un grupo CONR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C_{1-3} alquilo,

Y es OCH_2 ó SCH_2 (en donde el heteroátomo se conecta a X), CH_2CH_2 o $\text{CH}=\text{CH}$,

R^1 es hidrógeno o metilo,

A representa $(\text{CH}_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(\text{CH}_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R^2 representa H o F, Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, pirrolilo, en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En todavía otra incorporación de la invención, X representa un grupo fenilo o piridilo sustituido de manera opcional por uno o más halógeno y se sustituye además por un grupo fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los sustituyentes (es decir, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse adicionalmente de manera opcional por uno o más fluoro, cloro o ciano

Y es OCH_2 ó SCH_2 (en donde el heteroátomo se conecta a X), CH_2CH_2 o $\text{CH}=\text{CH}$,

R^1 es hidrógeno o metilo,

A representa $(\text{CH}_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(\text{CH}_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R^2 representa H o F,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometil, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una incorporación de la invención, X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o X representa un grupo difenilmetilo o dipiridinilmetilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) arilo por uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

A representa $(CH_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(CH_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R^2 representa H o F,

Z es tienilo, furilo o pirrolilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2, 2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado

con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una incorporación adicional de la invención, X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o X representa un grupo difenilmetilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) fenilo por uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

A representa $(\text{CH}_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(\text{CH}_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R_2 representa H o F,

Z es 2,5-tienilo (donde la posición 2 se conecta al grupo W), W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra incorporación de la invención, X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o X representa un grupo difenilmetilo, sustituido de manera opcional (en el grupo(s) fenilo por uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

A representa $(CH_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(CH_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R_2 representa H o F,

Z es 2,5-furilo (donde la posición 2 se conecta al grupo W),

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En todavía otra incorporación de la invención, X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o X representa un grupo difenilmetilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) fenilo por uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

A representa $(CH_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(CH_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R_2 representa H o F,

Z es 1,3-1H pirrolilo (en el cual el heteroátomo se conecta a W),

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un

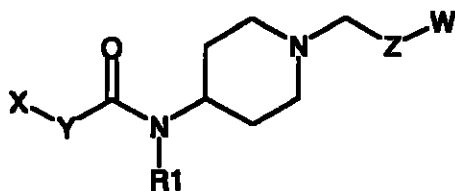
anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un grupo de compuestos de fórmula I, Z es pirrolilo y en otro grupo de compuestos, Z es 1,3-1*H* pirrolilo (en el cual el heteroátomo se conecta a W).

En todavía otro grupo de compuestos de fórmula I, Y es OCH₂.

En un grupo adicional de compuestos de fórmula I, W es fenilo o 2-piridilo, sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo o trifluorometilsulfonilo.

La invención se refiere asimismo a compuestos de la fórmula general Ia



(Ia)

en donde X representa un grupo arilo o heterocíclico, de 5-10 miembros, seleccionado de pirrolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[*b*]tienilo, benzimidazolilo, en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo CONR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C₁₋₃ alquilo, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los



23

sustituyentes aromáticos (es decir, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse de manera opcional por fluoro, cloro o ciano,

Y es OCH₂, SCH₂ (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X), CH₂CH₂ ó CH=CH, en donde cada carbono en Y se sustituye de manera opcional por 1-2 grupos metilo y/o 1-2 fluoruro,

R¹ representa H o un grupo C₁₋₄ alquilo,

Z representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, así como tautómeros, isómeros ópticos y sus racematos así como sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que se excluya 2-(4-clorofenoxi)-N-{1-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]piperidin-4-il}acetamida.

Siguen ahora grupos particulares en los cuales se definen con más detalle algunos de X, Y, Z, W, y R¹ en compuestos de fórmula Ia. Se entenderá que tales definiciones de grupos pueden utilizarse, donde se estime apropiado, con cualquiera de las demás definiciones de grupos, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto.

En un grupo particular de compuestos de fórmula Ia, X representa un grupo

fenilo o piridilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 ó SCH_2 (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X)
 CH_2CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$,

R^1 es hidrógeno o metilo,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro grupo particular de compuestos de fórmula Ia, X representa un anillo naftilo o heteroarilo seleccionado de quinolinilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, o benzimidazolilo, en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo CONR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C_{1-3} alquilo,

Y es OCH_2 ó SCH_2 (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X)
 CH_2CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$,

R^1 es hidrógeno o metilo,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W

se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En todavía otro grupo de compuestos de fórmula Ia, X representa un grupo fenilo o piridilo sustituido de manera opcional por uno o más halógeno y sustituido por un grupo fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los sustituyentes (es decir, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse adicionalmente de manera opcional por uno más fluoro, cloro o ciano,

Y es OCH_2 ó SCH_2 (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X)
 CH_2CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$,

R^1 es hidrógeno o metilo,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un grupo particular adicional de compuestos de fórmula Ia, X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es preferiblemente OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

Z es tienilo, furilo o pirrolilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W

se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro grupo particular de compuestos de fórmula Ia, X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

Z es 2,5-tienilo (donde la posición 2 se conecta al grupo W),

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un grupo particular adicional de compuestos de fórmula Ia, X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

Z es 2,5-furilo (donde la posición 2 se conecta al grupo W),

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.



En otro grupo particular de compuestos de fórmula Ia, X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH₂

R¹ es hidrógeno,

Z es 1,3-1H pirrolilo (en el cual el heteroátomo se conecta a W).

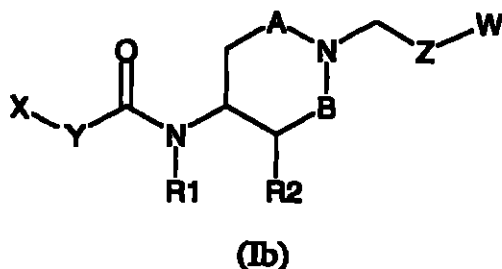
W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un grupo de compuestos de fórmula Ia, Z es pirrolilo y en otro grupo de compuestos, Z es 1,3-1H pirrolilo (en el cual el heteroátomo se conecta a W).

En todavía otro grupo de compuestos de fórmula Ia, Y es OCH₂.

En un grupo adicional de compuestos de Fórmula Ia, W es fenilo o 2-piridilo, sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula general Ib



en donde X representa un grupo difenilmetilo o dipiridinilmetilo, sustituido independientemente de manera opcional (en el grupo(s) arilo) por uno o más ciano, halo, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH₂, SCH₂ (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X), CH₂CH₂ ó CH=CH, en donde cada carbono en Y se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos metilo y/o 1 ó 2 fluoro,

R¹ representa H o un grupo C₁₋₄alquilo,

A representa (CH₂)_n, en donde n es 0 ó 1 y B representa (CH₂)_m, en donde m es 0 ó 1,

R² representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH₂, R₂ representa H o F,

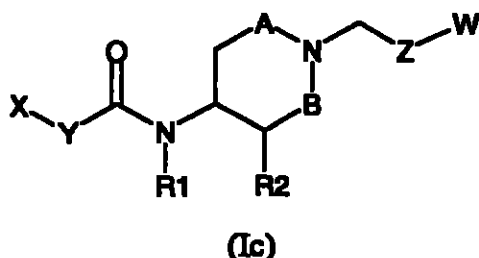
Z representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o W se sustituye de manera opcional con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W),

así como tautómeros, isómeros ópticos y sus racematos así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula general Ic



en donde X representa fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo o benzimidazolilo,

en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo $CONR^aR^b$ en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C_{1-3} alquilo, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los sustituyentes aromáticos (es decir, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse de manera opcional por fluoro, cloro o ciano, o

X representa un grupo difenilmetilo o dipiridinilmetilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) arilo por uno o más ciano, halo, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 , SCH_2 (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X), CH_2CH_2 ó $CH=CH$, en donde cada carbono en Y se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos metilo y/o 1 ó 2 fluoro,

R^1 representa H o un grupo C_{1-4} alquilo,

A representa $(CH_2)_n$, en donde n es 0 y B representa $(CH_2)_m$, en donde m es 0,

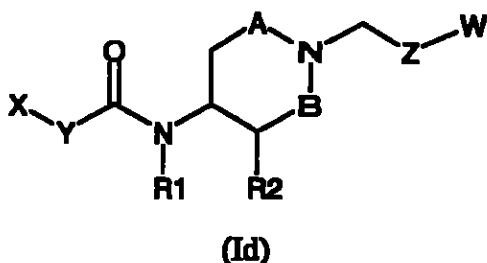
R^2 representa H,

Z representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano,

halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro.

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o W se sustituye de manera opcional con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como tautómeros, isómeros ópticos y sus racematos así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula general Id



X representa un grupo difenilmetilo o dipiridinometilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) arilo por uno o más ciano, halo, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 , SCH_2 (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X), CH_2CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$, en donde cada carbono en Y se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos metilo y/o 1 ó 2 fluoro,

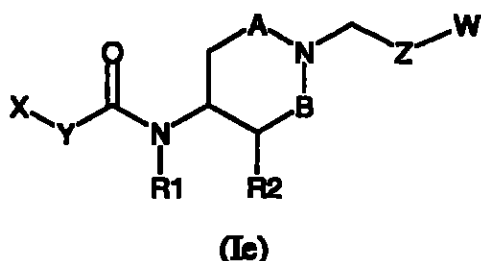
R^1 representa H o un grupo C_{1-4} alquilo,

A representa $(\text{CH}_2)_n$, en donde n es 0 y B representa $(\text{CH}_2)_m$, en donde m es 1, o viceversa, R^2 representa H,

Z representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o W se sustituye de manera opcional con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como tautómeros, isómeros ópticos y sus racematos así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula general Ie



en donde X representa fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo o benzimidazolilo,

en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo CONR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C₁₋₃ alquilo, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los sustituyentes aromáticos (es decir, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse de manera opcional por fluoro, cloro o ciano, o

X representa un grupo difenilmetilo o dipiridinilmetilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) arilo por uno o más ciano, halo, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH₂, SCH₂ (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X), CH₂CH₂ ó CH=CH, en donde cada carbono en Y se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos metilo y/o 1 ó 2 fluoro,

R¹ representa H o un grupo C₁₋₄alquilo,

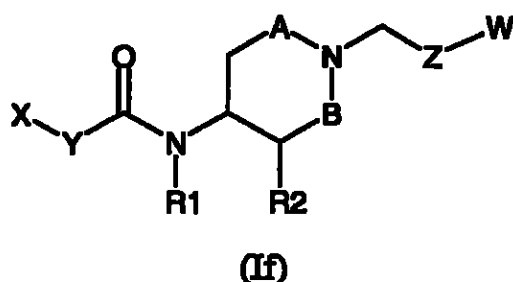
A y B ambos representan CH₂, R₂ representa F,

Z representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más

fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o W se sustituye de manera opcional con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como tautómeros, isómeros ópticos y sus racematos así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula general If



en donde X representa fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo o benzimidazolilo,

en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo CONR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C₁₋₃ alquilo, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los sustituyentes aromáticos (es decir, fenilo,

fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse de manera opcional por fluoro, cloro o ciano, o

X representa un grupo difenilmetilo o dipiridinilmetilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) arilo por uno o más ciano, halo, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 , SCH_2 (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X), CH_2CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$, en donde cada carbono en Y se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos metilo y/o 1 ó 2 fluoro,

R^1 representa H o un grupo C_{1-4} alquilo,

A representa $(\text{CH}_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(\text{CH}_2)_m$, en donde m es 0 ó 1, R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R^2 representa H o F,

Z representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye por un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como tautómeros, isómeros ópticos y sus racematos así como sus sales farmacéuticamente aceptables,

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Una sala apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-If es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I-If, que

es suficientemente básica, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico tal como:

ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico; ácido ciclohexilsulfámico; ácido fosfórico; ácido dimetilfosfórico; ácido p-toluenosulfónico; L-lisina; clorhidrato de L-lisina; ácido sacarínico; ácido metanosulfónico; ácido bromhídrico; ácido clorhídrico; ácido sulfúrico; ácido 1,2-etanodisulfónico; ácido (+/-)-alcanforsulfónico; ácido etanosulfónico; ácido nítrico; ácido p-xilensulfónico; ácido 2-mesitilensulfónico; ácido 1,5-naftalendisulfónico; ácido 1-naftalensulfónico; ácido 2-naftalensulfónico; ácido bencenosulfónico; ácido maleico; ácido D-glutámico; ácido L-glutámico; ácido D,L-glutámico; L-arginina; glicina; ácido salicílico; ácido tartárico; ácido fumárico; ácido cítrico; ácido L-(-)-málico; ácido D,L-málico y ácido D-glucónico.

A todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química dada o nombre abarcará todos los tautómeros, todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y sus racematos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, donde existen tales isómeros y enantiómeros, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Isómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación de racemato, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse mediante separación de mezclas de isómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello. Alternativamente, los estereoisómeros pueden elaborarse mediante síntesis quiral de materiales de partida quirales bajo condiciones que no produzcan racemización o epimerización, o mediante derivación, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros se encuentran incluidos dentro del ámbito de la invención.

Las siguientes definiciones se aplicarán de principio a fin de la especificación y las reivindicaciones anexas.

A menos que se especifique o indique lo contrario, el término "alquilo" denota un grupo alquilo recto o ramificado. Ejemplos de dicho alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo terciario.

A menos que se especifique o indique lo contrario, el término "alcoxi" denota un grupo O-alquilo, en donde alquilo es como ya se definió.

A menos que se especifique o indique lo contrario, el término "halo" significará flúor, cloro, bromo o yodo.

Compuestos específicos de la invención incluyen uno o más de los siguientes:

2-(3-clorofenoxi)-N-[1-[(1-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]piperidin-4-il] acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-(1-{{1-[4-metoxifenil]-1H-pirrol-3-il}metil}piperidin-4-il)acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-(1-{{1-[2-clorofenil]-1H-pirrol-3-il}metil}piperidin-4-il)acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-[1-({1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-(1-{{1-[3-clorofenil]-1H-pirrol-3-il}metil}piperidin-4-il)acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-[1-(4-piridin-2-ilbencil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-(1-{{5-(4-clorofenil)-2-furil}metil}piperidin-4-il) acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-[1-({1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirrol-3-il}metil) piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-{1-[3-(1*H*-pirrol-1-il)bencil]piperidin-4-il}acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-[1-(3-piridin-2-ilbencil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-(1-{[5-(2,4-diclorofenil)-2-furil]metil} piperidin-4-il) acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-[1-({5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-tienil}metil)piperidin-4-il]acetamida

N-(1-{[1-(4-bromofenil)-1*H*-pirrol-3-il]metil} piperidin-4-il)-2-(3-clorofenoxi)acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-metil-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-[(3-clorofenil)tio]-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil) piperidin-4-il]acetamida

2-(piridin-3-iloxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil) piperidin-4-il]acetamida

2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-*N*-[1-({1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-cianofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil) piperidin-4-il]acetamida

2-(3-fluorofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil) piperidin-4-il]acetamida

2-(3-cianofenoxi)-*N*-[1-({5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-tienil}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(2-clorofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil) piperidin-4-il] acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-[1-({5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-furil}metil) piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-(1-{[1-(4-cianofenil)-1*H*-pirrol-3-il]metil} piperidin-4-il)acetamida

2-(3-cianofenoksi)-N-(1-{[5-(2,4-diclorofenil)-2-furil]metil}piperidin-4-il)acetamida

2-(3-cianofenoksi)-N-[1-(1-[4-(trifluorometoksi)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoksi)-N-(1-{[1-(5-cloropirimidin-2-il)-1*H*-pirrol-3-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

3-(3-clorofenil)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]propanamida

(2E)-3-(3-clorofenil)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acrilamida

2-(3,5-difluorofenoksi)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(2,6-diisopropilfenoksi)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-isopropilfenoksi)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(2-cianofenoksi)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(isoquinolin-5-iloxi)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3,4-difluorofenoksi)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoksi)-N-[1-(1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(bifenil-3-iloxi)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida,

2-(4-clorofenoksi)-2-metil-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]propanamida,

2-(3-clorofenoksi)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)azetidin-3-il]acetamida

2-(difenilmetoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil) piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3,4-difluorofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)pirrolidin-3-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-{1-[(1-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-1*H*-pirrol-3-il)metil]piperidin-4-il}acetamida

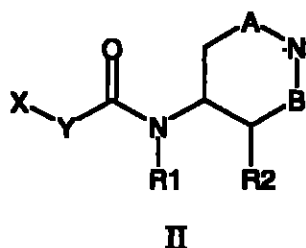
2-(3-clorofenoxi)-*N*-(1-{[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

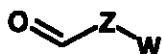
Métodos de preparación

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se describe más adelante de acuerdo con cualquiera de los siguientes métodos. Sin embargo, la invención no se limita a estos métodos, los compuestos pueden prepararse igualmente como se describe para compuestos estructuralmente relacionados en el arte previo.

Compuestos de fórmula I así como la-1f pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



en la cual X, Y y R¹, R², A y B son como se definen previamente, con un compuesto de fórmula III

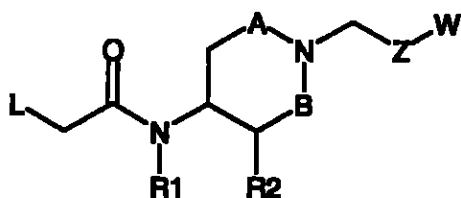


III

en la cual Z y W son como se definen previamente.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III pueden hacerse reaccionar juntos a una temperatura en el rango de 0°C a 150°C, preferiblemente en el rango de 20°C a 80°C en la presencia de un disolvente, por ejemplo metanol, DCM, CHCl₃, THF o dioxano, en la presencia de un agente reductor, por ejemplo cianoborohidruro sódico (opcionalmente en base de polímero) o triacetoxiborohidruro sódico (opcionalmente en base de polímero). Opcionalmente, una sustancia catalítica de un ácido, por ejemplo, ácido acético, pueden agregarse a la mezcla de reacción.

Alternativamente, compuestos de fórmula I así como Ia-If pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



IV

en la cual R¹, R², A, B, Z y W son como se definen previamente y donde L es un grupo saliente tal como halo o metanosulfonilo, con un compuesto de fórmula V

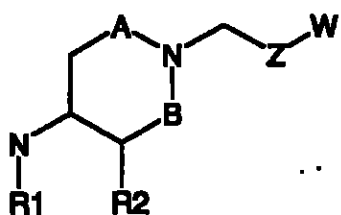


V

en la cual X es como se define previamente y en la cual Q representa un grupo hidroxilo o mercapto.

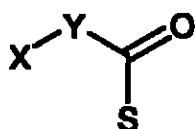
Por ejemplo, un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V pueden hacerse reaccionar juntos a una temperatura en el rango de 0°C a 150°C, preferiblemente en el rango de 20°C a 80°C en la presencia de un disolvente, por ejemplo acetona, 2-butanona, dioxano, THF, DCM ó 1,2-dicloroetano en la presencia de una base orgánica o inorgánica apropiada, por ejemplo, KOtBu, Cs₂CO₃, K₂CO₃ ó NaH, de manera opcional en la presencia de una cantidad catalítica de KI ó NaI.

Alternativamente, compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI,



VI

en la cual R¹, R², A, B, Z y W son, como se definen previamente, con un compuesto de fórmula VII



VII

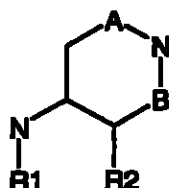
en la cual X y Y son, como se definen previamente, y en la cual S es un grupo hidroxilo o un átomo de cloro.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula VI y un compuesto de fórmula VII, en las cuales S es un grupo hidroxilo, pueden hacerse reaccionar juntos a una temperatura en el rango de 0°C a 150°C, preferiblemente en el rango de 20°C a 80°C en la presencia de un disolvente, por ejemplo THF, DCM, DCM/agua (es decir, un sistema de dos fases) o DMF, de manera opcional en la presencia de una base orgánica o inorgánica apropiada, por ejemplo DIPEA o TEA, y un reactivo de acoplamiento de amida estándar, por

ejemplo HATU, TBTU, EDC, o DCC, los dos últimos de los cuales pueden tener de manera opcional un soporte de polímero.

Alternativamente, compuestos de fórmula I así como Ia-If pueden obtenerse mediante reacción de compuestos de fórmula VII, en la cual S es cloro, con compuestos de fórmula VI en un disolvente inerte, por ejemplo THF, dioxano, DCM, CHCl_3 ó 1,2-dicloroetano en la presencia de una base orgánica o inorgánica apropiada, por ejemplo DIPEA, TEA, K_2CO_3 ó NaHCO_3 .

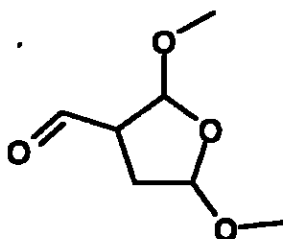
Compuestos de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII



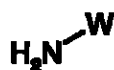
VIII

en la cual R^1 , R^2 , A, B son como se definen previamente, con un compuesto de fórmula VII, por ejemplo usando uno de los métodos descritos más arriba en el texto para la reacción de compuestos de fórmulas VI y VII.

Compuestos de fórmula III, en la cual Z es un anillo 1,3-1*H*-pirrolilo, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula X, en la cual W es como se define previamente.



IX



X

Por ejemplo, un compuesto de fórmula IX y un compuesto de fórmula X pueden hacerse reaccionar a una temperatura en el rango de 20°C a 90°C en ácido acético.

Alternativamente, compuestos de fórmula III pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XI, en la cual Z es como se define previamente y en la cual T es bromo o yodo, con un compuesto de fórmula XII en la cual W es como se define previamente.

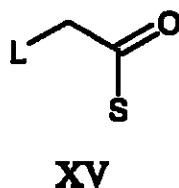


Por ejemplo, un compuesto de fórmula XI y un compuesto de fórmula XII pueden hacerse reaccionar juntos bajo catálisis de paladio usando un método descrito por ejemplo en Feuerstein, M et al., *Tetrahedr. Lett.* 42 (33), 5659, 2001.

Alternativamente, usando una metodología sintética similar, compuestos de fórmula III pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XIII, en la cual Z es como se define previamente, con un compuesto de fórmula XIV en la cual W y T son como se definen previamente.



Compuestos de fórmula IV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula XV, en donde L y S son como se definen previamente, por ejemplo, usando uno de los métodos descritos más arriba en el texto para la reacción de compuestos de fórmulas VI y VII.



Compuestos de fórmula VIII, en la cual R^2 representa un átomo de flúor (y A y B representan ambos CH_2) pueden prepararse comenzando con fluorinación (usando, por ejemplo Reactivo SELECTFLUOR™) del silil enoléter de piperidona, como se describe por ejemplo por van Neil, M.B. et al. *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2087-2104, seguida por aminación reductora de la α -fluoropiperidona así formada, por ejemplo, tal como se describe más adelante en la Sección Experimental.

Compuestos de fórmula V, VII, VIII y IX-XV se obtienen comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en el arte.

De manera opcional, el nitrógeno de anillo en fórmula VIII puede protegerse antes de la reacción con un compuesto de fórmula VII. Grupos protectores amina son conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo los grupo bencilo, t-Boc, o Cbz.

Los compuestos de la invención pueden aislarse de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales. Los estereoisómeros pueden separarse técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación de racemato, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse mediante separación de mezclas de isómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello. Alternativamente, los estereoisómeros pueden elaborarse mediante síntesis quiral de materiales de partida quirales bajo condiciones que no produzcan racemización o epimerización, o mediante derivación, con un reactivo quiral.

Personas expertas en el arte observarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una manera alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos del proceso individuales mencionados más arriba pueden llevarse a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden realizarse en una fase diferente de la vía

general (*es decir*, transformaciones químicas pueden efectuarse sobre diferentes intermedios a los asociados antes con una reacción particular).

Ciertos compuestos de fórmulas II, III, IV y VI son novedosos y se reivindican como un aspecto adicional de la presente invención como intermedios útiles:

2-(3-clorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida
2-(3-cianofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida
2-(3-fluorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida
2-(2-clorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida
N-piperidin-4-il-2-(piridin-3-iloxi)acetamida
N-piperidin-4-il-2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]acetamida
2-fenoxi-*N*-piperidin-4-ilacetamida
2-(3-clorofenoxi)-*N*-metil-*N*-piperidin-4-ilacetamida
2-[(3-clorofenil)tio]-*N*-piperidin-4-ilacetamida
1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído
1-(5-cloropirimidin-2-il)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído
4-(3-formil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo
2-cloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-amina
diclorhidrato
tert-butil[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]carbamato
1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído
2-(3,4-difluorofenoxi)-*N*-pirrolidin-3-ilacetamida
1-(2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído
1-(4-trifluorometanesulfonyl-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído

Los compuestos de la invención pueden aislarse de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales. Personas expertas en el arte observarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una manera

alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos del proceso individuales mencionados más arriba pueden llevarse a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden realizarse en una fase diferente en la vía general (*es decir*, transformaciones químicas pueden efectuarse sobre diferentes intermedios a los asociados antes con una reacción particular). La expresión "disolvente inerte" se refiere a un disolvente, que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos en una manera que afecte negativamente el rendimiento del producto deseado.

Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por las vías oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea u otras vías inyectable, sublingual, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo ya sea como una base libre, o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, en una formulación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente por tratar y la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis.

Dosis diarias apropiadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son de alrededor de 0.001-10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.01-3 mg/kg de peso corporal.

Formulaciones orales particularmente preferidas son tabletas o cápsulas que pueden formularse por métodos conocidos por los expertos en el arte para ofrecer dosis del compuesto activo en el intervalo entre 0.5mg a 500mg por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg y 250mg.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee igualmente una formulación farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de

la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden combinarse asimismo con otros agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con obesidad, trastornos psiquiátricos, trastornos neurológicos y dolor.

Propiedades Farmacológicas

Los compuestos de fórmula I-If son útiles para el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia, y afecciones relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. Los compuestos son también potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorios y gastrointestinales. Asimismo, los compuestos son potencialmente útiles como agentes para terminar el consumo de tabaco, tratar dependencia a la nicotina y/o tratar los síntomas de abstinencia de nicotina, reducir el ansia de nicotina y como agentes as antitabaquismo. Los compuestos pueden eliminar también el aumento en peso que acompaña normalmente el abandono del cigarrillo. Además, los compuestos son potencialmente útiles como agentes para tratar o prevenir la diarrea.

De igual modo, los compuestos son potencialmente útiles como agentes para reducir el ansia/reincidencia de sustancias adictivas que incluyen, pero no se limitan a agentes psicomotores-activos tales como nicotina, alcohol, cocaína, anfetaminas, opioideos, benzodiazepinas y barbitúricos. Los compuestos son también potencialmente útiles como agentes para tratar la adicción y/o el abuso de drogas.

En consecuencia, es deseable proveer un compuesto y un método de tratamiento que será activo en reducir el ansia de la sustancia objeto de abuso, y que no exacerba el índice de respuesta simpática causada por la sustancia objeto de abuso y que tiene efectos farmacodinámicos favorables.

Los compuestos son también potencialmente útiles como agentes para tratar trastornos del dolor, incluidos pero sin limitación a, dolor nocirreceptivo agudo y crónico, inflamatorio y neuropático y migraña.

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de fórmula I-If para uso como un medicamento.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de Fórmula I-If en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psiquiátricos, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastorno bipolar, disfunción de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia, y afecciones relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer y trastornos asociados con el dolor, incluidos pero sin limitación a, dolor nocirreceptivo agudo y crónico, inflamatorio y neuropático y migraña, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente necesitado de ello.

En todavía otro aspecto la presente invención provee un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastorno bipolar, disfunción de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia, y afecciones

relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer y trastornos asociados con el dolor, incluidos pero sin limitación a, dolor nocirreceptivo agudo y crónico, inflamatorio y neuropático y migraña, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-If a un paciente necesitado de ello.

Los compuestos de la presente invención son particularmente apropiados para el tratamiento de obesidad, por ejemplo mediante disminución del apetito y el peso corporal, mantenimiento de la reducción del peso y prevención del rebote. Los compuestos de la presente invención pueden usarse asimismo para prevenir o revertir el aumento de peso inducido por los medicamentos, por ejemplo aumento de peso ocasionado por tratamiento(s) antipsicótico (neuroléptico). Los compuestos de la presente invención pueden usarse asimismo para prevenir o revertir el aumento de peso asociado con abandono del tabaco. En otro aspecto la presente invención provee un método para tratar obesidad, diabetes tipo II, síndrome metabólico y un método de prevenir diabetes tipo II, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I-If, a un paciente necesitado de ello.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y evolución de aterosclerosis tal como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y obesidad. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con un compuesto que afecte la termogénesis, lipólisis, absorción de grasa, saciedad, o motilidad intestinal. Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que disminuya la proporción de LDL:HDL o un agente que cause una disminución en los niveles de

circulación de colesterol LDL. En pacientes con diabetes sacarina los compuestos de la invención pueden combinarse igualmente con agentes terapéuticos usados para tratar complicaciones relacionadas con micro-angiopatías.

Los compuestos de la invención pueden usarse junto a otras terapias para el tratamiento de síndrome metabólico o diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas; éstos incluyen fármacos de biguanida, insulina (análogos sintéticos de insulina) y antihiper glucémicos orales (éstos se dividen en reguladores de la glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa) y agentes moduladores de PPAR.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, pueden administrarse en asociación con un agente modulador de PPAR por ejemplo tesaglitazar. Agentes moduladores de PPAR incluyen, pero no se limitan a, un agonista PPAR alfa y/o gamma, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos. Agonistas PPAR alfa y/o gamma apropiados, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos son bien conocidos en el arte.

Adicionalmente, la combinación de la invención puede usarse en conjunción con una sulfonilurea. La presente invención incluye además un compuesto de la presente invención en combinación con un agente reductor de colesterol. Los agentes reductores de colesterol mencionados en esta solicitud incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Apropiadamente, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina por ejemplo rosuvastatina.

En la presente solicitud, el término "agente reductor de colesterol" incluye igualmente modificaciones químicas de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como ésteres, profármacos y metabolitos, activos o inactivos.

La presente invención incluye también un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del sistema de transporte de ácido biliar en el íleon (inhibidor de IBAT). La presente invención incluye asimismo un compuesto de la presente invención en combinación con una resina captadora de ácido biliar.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I-If, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en forma opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

- un inhibidor de CETP (proteína transportadora de ésteres de colesterol);
- un antagonista de absorción de colesterol;
- un inhibidor de MTP (proteína transportadora microsómica);
- un derivado de ácido nicotínico, incluidos productos de combinación y liberación lenta;
- un compuesto de fitoesterol;
- probucol;
- un compuesto antiobesidad por ejemplo orlistat (EP 129,748) y sibutramina (GB 2,184,122 y US 4,929,629);
- un compuesto antihipertensor por ejemplo un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (ACE) por ejemplo lisinopril y ramipril, un antagonista de receptor de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alfa adrenérgico, un bloqueador beta adrenérgico, un

bloqueador mixto alfa/beta adrenérgico, un estimulante adrenérgico, bloqueador de canales de calcio por ejemplo felodipina, un bloqueador de receptor AT-1 por ejemplo candesartán y candesartan cilexetil, un salurético, un diurético o un vasodilatador;

un antagonista CB1 o agonista inversa, por ejemplo rimonabant;

otro antagonista de hormona concentradora de melanina (MCH);

un inhibidor de PDK; o

moduladores de receptores nucleares por ejemplo LXR, FXR, RXR, y RORalfa;

un SSRI;

un antagonista de serotonina;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en forma opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Por consiguiente, en una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-If, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula

I-If, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I-If, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un kit que comprende un compuesto de Fórmula I-If, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un kit que comprende:

- a) un compuesto de Fórmula I-If, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco; en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un kit que comprende:

- a) un compuesto de Fórmula I-If, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I-If, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de síndrome metabólico o diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I-If, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones hiperlipídicas en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una

cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I-If, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en forma opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad eficaz de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en forma opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Sección Experimental

La invención se describirá ahora en más detalle con los siguientes ejemplos que no tienen que interpretarse como limitantes de la invención.

Abreviaturas

aq.	acuoso
Ac	acetilo
Bu	butilo
tBoc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CHO	(células) provenientes del ovario de hámster de China
DCM	diclorometano
DIPEA	di-isopropil etil amina
DMA	dimetil acetamida
DMF	<i>N, N'</i> -dimetilformamida
DTT	ditiotreitol
EDC.HCl	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
EDTA	etilendiamina ácido tetraacético
ELS	dispersión de luz evaporatoria
ESI	ionización por electroaspersión

Et	etilo
GDP	guanosina 5'-difosfato
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEK	(células) provenientes de riñón embrionario humano
HEPES	ácido <i>N</i> -2-hidroxietil piperazin-N'-2-etanosulfónico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC	cromatografía líquida
MP-BH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro unido a polímero macroporoso (disponible de Argonaut)
MS	espectroscopia de masas
Pol-BH ₃ CN	cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio (carga 4.1-4.3 mmol BH ₃ CN/g)
Pol-CHO	4-benciloxibenzaldehído polistireno (carga ~ 2.66 mmol CHO/g)
Reactivo	SELECTFLUOR™: 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo [2.2.2]octan bis(tetrafluoroborato)
TBTU	N,N,N',N'-tetrametil- <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)urano tetrafluoroborato
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMSCl	cloro(trimetil)silano
Tris	trishidroximetilaminometane
Tween	polyoxietilene sorbitan monolaurate
<i>t</i>	<i>terc</i>
rt.	temperatura de la sala
sat.	saturado
br	amplio
bs	singlete amplio
d	doblete

dd	doblete de dobletes
m	multiplete
q	cuartete
s	singlete
t	tripleto

Procedimientos Experimentales Generales

La cromatografía de columna de destello empleó gel de sílice de fase normal MERCK 60 Å (40-63µM) o un sistema Biotage Horizon Pioneer® HPFC equipado con cartuchos de sílice FLASH 12+M o FLASH 25+M o 40+M. Se registraron los espectros de masas en un Waters Micromass ZQ single quadrupole equipado con una interfase de electroaspiración asistida neumáticamente (LC-MS).

Análisis HPLC se realizaron en un Gynkotek P580 HPG, bomba de gradiente con un detector Gynkotek UVD 170S UV-Vis. Columna: Chromolith Performance RP-18e, 4.6 x 100 mm, fase móvil A: Acetonitrilo, fase móvil B: 0.1% TFA (aq), flujo: 3 ml/min, volumen de inyección: 20 µl, detección: 254 y 275 nm.

Purificaciones se llevaron a cabo en una HPLC semipreparativa, Shimadzu LC-8A, detector Shimadzu SPD-10A UV-vis equipado con una columna Waters X-terra® Prep MS C₁₈, 250 mm x 50 mm (10µm) o en una Waters Prep LC 2000 con detección UV, equipada con una columna Kromasil 10 µm C8 250 mm x 20 mm, o en una HPLC semipreparativa, Shimadzu LC-8A, detector Shimadzu SPD-10A UV-vis equipado con una columna Waters Symmetry® 100 mm x 19 mm C18 5 µm.

La purificación en HPLC automatizada se hizo usando un sistema Waters Fraction Lynx equipado con detección UV, ELS y MS y una columna Ace C8 5µ 10 cm x 21,2 diámetro interno. La fase móvil era A: 95% CH₃CN y

B: 5% CH₃CN + 95% 0,1 M NH₄OAc con una gradiente de 100% B a 100% A en 10 minutos con un flujo de 25 mL/min.

Los espectros ¹H NMR y ¹³C NMR se obtuvieron a 298K en una Varian Unity Plus 400 MHz, o una Varian Inova 500 MHz o una Varian Unity Plus 600 MHz o una Bruker Avance 300 MHz o una Varian Gemini 2000 300 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con el pico residual del disolvente como estándar interno: CDCl₃ δ_H 7.26, δ_C 77.2; MeOH-*d*₄ δ_H 3.31, δ_C 49.0; DMSO-*d*₆ δ_H 2.50; δ_C 39.5 ppm.

El calentamiento en microondas se llevó a cabo utilizando un calentamiento de nodo único en un Smith Creator de Personal Chemistry, Uppsala, Suecia.

Las denominaciones químicas (IUPAC) se generaron utilizando el software ACD/Name versión 6.00.

Denominaciones/números de referencia de materiales de partida (No. CAS), comercialmente disponibles o preparados de acuerdo con procedimientos de la literatura.

5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-furaldehído, 306935-95-5; 5-(2,4-diclorofenil)-2-furaldehído, 56300-69-7; *terc*-butil piperidin-4-ilcarbamato, 73874-95-0; *terc*-butil éster se ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico, 186550-13-0; ácido 3-(3-clorofenil)propanoico, 21640-48-2; ácido (2*E*)-3-(3-clorofenil)acrílico, 14473-90-6; ácido cloroacético, 79-11-8; 3,5-difluorofenol, 2713-34-0; 2-hidroxibenzonitrilo, 611-20-1; isoquinolin-5-ol, 2439-04-5; 2,6-di-isopropilfenol, 2078-54-8; 3-isopropilfenol, 618-45-1; 4-aminobenzotri fluoruro, 455-14-1; 4-amino-benzonitrilo, 873-74-5; ácido 5-formil-2-furilbórico, 27329-70-0; 2-amino-5-cloropirimidina, 5428-89-7; 4-piridin-2-ilbenzaldehído, 127406-56-8; 5-(4-clorofenil)-2-furaldehído, 34035-03-5; 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído, 439094-17-4; 3-(1*H*-pirrol-1-il)benzaldehído, 129747-77-9; 3-piridin-2-

ilbenzaldehído, 85553-53-3; 5-(2,4-diclorofenil)-2-furaldehído, 56300-69-7; 1-(4-bromofenil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído, 477850-19-4; 5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il]tiofen-2-carbaldehído, 175202-93-4; anilina, 62-53-3; 1-bencilpiperidin-4-amina, 50541-93-0; cloruro de cloroacetilo, 74-04-9; 2-cloroanilina, 95-51-2; 3-cloroanilina, 108-42-9; cloroformiato de 1-cloroetilo, 50893-53-3; 2-clorofenol, 95-57-8; 3-clorofenol, 108-43-0; 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofurancarboxaldehído, 50634-05-4; 3-fluorofenol, 372-20-3; 108-43-0; 3-hidroxi-benzonitrilo, 873-62-1; 5-trifluorometil-piridin-2-ilamina, 74784-70-6; 3-hidroxipiridina, 109-00-2; 3-clorotiofenol, 2037-31-2; fenol, 108-95-2; *terc*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato, 87120-72-7; 3-(trifluorometoxi)fenol, 827-99-6; 4-metoxianilina, 104-94-9; 3-amino-6-(trifluorometil)piridina, 106877-33-2; 3,4-difluorofenol, 2713-33-9; 3-fenilfenol, 580-51-8; 2-cloro-5-hidroxipiridina, 41288-96-4; 3-clorofenol, 108-43-0; ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico, 882-09-7; *terc*-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato, 79099-07-3; cloro(trimetil)silano, 75-77-4; ácido (3-clorofenoxi)acético, 588-32-9; Reactivo Selectfluor, 140681-55-6, ácido cloroacético, 79-11-8; 3-clorofenol, 108-43-0; 3,4-difluoro-fenol, 2713-33-9; *terc*-butil azetidín-3-il carbamato, 91188-13-5; 4-(trifluorometilsulfonil)anilina, 473-27-8; 2,2-difluoro-benzo [1,3]dioxol-5-ilamina, 1544-85-0

Preparación de Intermedios

Ejemplo A

2-(3-Clorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida

i) *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloroacetamida

Cloruro de cloroacetilo (1.68 mL, 21.1 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada de 1-bencilpiperidin-4-amina (3.65 g, 19.2 mmol) en DCM (65 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura de la sala luego de lo cual se agregó más DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con

NaHCO₃ (3 x 100 mL, acuoso, saturado), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir 4.43 g (86%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. Este material se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.11 (br d, 1 H), 7.20-7.35 (m, 5H), 4.00 (s, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.00, (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.34-1.48 (m, 2H). MS (ESI) 267 (M + H⁺).

ii) *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(3-clorofenoxi)acetamida

Se agregó *terc*-butóxido de potasio (2.24 g, 19.0 mmol) en porciones a una solución de 3-clorofenol (2.33 g, 18.1 mmol) en THF (75mL) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala hasta que se obtuvo una solución clara. *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloroacetamida (4.39 g, 16.5 mmol) disuelta en THF (50 mL) se agregó gota a gota durante 10 minutos y la mezcla se agitó durante 4 horas luego de lo cual se agregó más *terc*-butóxido de potasio (0.2 g, 1.8 mmol) seguido por agitación adicional a temperatura de la sala durante 1 hora. Se agregó agua (50 mL), y la mezcla se concentró. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 M NaOH (75 mL). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice eluido con DCM:MeOH (98:2) para producir 5.15 g (87%) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.96 (br d, 1H), 7.22-7.35 (m, 6H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 2H). MS (ESI) 360 (M + H⁺).

iii) 2-(3-Clorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida

1-Cloroetil cloroformiato (2.04 g, 14.3 mmol) se agregó a una solución de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(3-clorofenoxi)acetamida (4.1 g, 11.4 mmol) en dicloroetano (70 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se agregó metanol (70 mL) y se calentó a reflujo durante 17 horas (de un día para otro). La mezcla de reacción se

concentró y el residuo se disolvió en HCl diluido con agua (100 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 75mL). La fase acuosa se basificó con 2M NaOH y se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó en gel de sílice eluido primero con DCM:MeOH (9: 1) seguido por DCM:MeOH (8:2) que contenía 1% TEA y, finalmente, con DCM:MeOH (7:3) que contenía 1% TEA, para producir 2.25 g (73%) del compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.97 (br d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.24-1.39 (m, 2H).

MS (ESI) 269 (M + H⁺).

Usando el método descrito en Ejemplo A, los compuestos de Ejemplos B y D se prepararon en forma análoga de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloroacetamida y los fenoles apropiados:

Ejemplo B

2-(3-Cianofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida

El producto crudo se purificó en gel de sílice eluido primero con DCM:MeOH (9:1) seguido por DCM:MeOH (8:2) que contenía 1% TEA y, finalmente, con DCM:MeOH (7:3) que contenía 1% TEA, para producir el compuesto del título en 34% de rendimiento (dos pasos).

¹H NMR (CDCl₃, mezcla conformadora, * denota picos conformadores menores) δ 7.43 (t, 1H), 7.33 (br d, 1H), 7.13-7.25 (m, 2H), 6.49 (d br, 1H), 6.34* (d br, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.89* (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.85-2.95* (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.06-2.16* (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 2H), 1.42-1.58 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, mezcla conformadora, * denota picos conformadores menores) δ 166.4, 157.3, 130.9, 126.1, 119.6, 119.51, 118.4, 118.3*, 113.8, 67.6, 53.5*, 50.6*, 46.9*, 46.4, 45.0, 32.5, 32.2*.

MS (ESI) 260.2 (M + H⁺).

Ejemplo C**2-(3-Fluorofenoxi)-N-piperidin-4-ilacetamida**

El producto crudo se purificó en gel de sílice eluido primero con DCM:MeOH (9:1) seguido por DCM:MeOH (9:1) que contenía 1% NH₃ (aq.) y, finalmente, con DCM:MeOH (8:2) que contenía 1% NH₃ (aq.), para producir el compuesto del título en 61% de rendimiento general (dos pasos).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.27 (m, 1H), 6.78-6.64 (m, 3H), 6.41 (br d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.44-1.31 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.9, 163.7 (d, *J* = 247 Hz), 158.4 (d, *J* = 11 Hz), 130.8 (d, *J* = 10 Hz), 110.3, 109.2 (d, *J* = 21 Hz), 102.9 (d, *J* = 26 Hz), 67.6, 46.7, 45.4, 33.3.

MS (ESI) 253.3 (M + H⁺).

Ejemplo D**2-(2-clorofenoxi)-N-piperidin-4-ilacetamida**

El producto crudo se purificó en gel de sílice eluido primero con DCM:MeOH (9:1) seguido por DCM:MeOH (8:2) que contenía 1% TEA para producir el compuesto del título en 24% de rendimiento general (dos pasos):

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37-7.39 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.92-2.0 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.5, 152.8, 130.6, 128.3, 123.3, 123.2, 114.4, 68.3, 44.3, 43.0, 28.6.

MS (ESI) 269.2 (M + H⁺).

Ejemplo E**N-Piperidin-4-il-2-(piridin-3-iloxi)acetamida****i) *terc*-butil 4-[(cloroacetil)amino]piperidin-1-carboxilato**

Una mezcla de *terc*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (5.0 g, 25 mmol) y cloruro de cloroacetilo (3.1 g, 27.5 mmol) en DCM (50mL) se agitó a

temperatura de la sala bajo atmósfera N₂ hasta que el TLC indicó que el material de partida se había consumido (2.5 horas). La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se retiró el disolvente. El residuo se purificó en gel de sílice eluido con DCM:MeOH (9:1) para producir 6 g (87%) del compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.47 (br s, 1H), 3.86-4.16 (m, 5H), 2.79-2.96 (m, 2H), 1.82-2.0 (m, 2H), 1.28-1.53 (m, 11H).

MS (ESI) 277 (M + H⁺).

ii) *tert*-Butil 4-(((piridin-3-iloxi)acetil]amino)piperidin-1-carboxilato

Se agregó *tert*-butóxido de potasio (1.14 g, 10.1 mmol) a una solución de 3-hidroxipiridina (1.03 g, 10.8 mmol) en THF (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 20 minutos. *tert*-Butil 4-[(cloroacetil)amino]piperidin-1-carboxilato (2.0 g, 7.2 mmol) en THF (20 mL) se agregó gota a gota durante 5 minutos y la mezcla se agitó a temperatura de la sala hasta que LC-MS indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en H₂O (100 mL) y posteriormente se extrajo con EtOAc (3x 70 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluido con DCM:MeOH (9:1) para producir 1.01 g (42%) del compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.41-8.24 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.43 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.18-3.95 (m, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.30 (m, 2H).

MS (ESI) 336 (M + H⁺).

iii) *N*-Piperidin-4-il-2-(piridin-3-iloxi)acetamida

A una solución de *tert*-butil 4-(((piridin-3-iloxi)acetil]amino)piperidin-1-carboxilato (1.01 g, 3.0 mmol) en DCM (30 mL) se agregó TFA (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala hasta que LC-MS indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se

concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL) y se lavó con 1M NaOH (2x 50 mL) y salmuera (50mL). Luego de secar (Na_2SO_4), la fase acuosa se evaporó a sequedad. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x 80 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. Los residuos combinados se disolvieron en DCM, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó en gel de sílice eluído con DCM:MeOH: NEt_3 (gradiente de 90:10:1 a 60:40:1) para producir 0.46 g (65%) del compuesto del título como un aceite pegajoso. El material se solidificó mediante tratamiento con DCM/ Et_2O seguido por evaporación.

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$) δ 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.50-7.35 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

^{13}C NMR ($\text{MeOD}-d_4$) δ 169.4, 156.1, 143.2, 138.9, 125.8, 123.5, 68.3, 47.9, 45.7, 32.7.

MS (ESI) 236 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Usando el método descrito en Ejemplo E, los compuestos de Ejemplos F y G se prepararon en forma análoga de *terc*-butil 4-[(cloroacetil)amino] piperidin-1-carboxilato y los fenoles apropiados:

Ejemplo F

N-Piperidin-4-il-2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]acetamida

Rendimiento general (dos pasos) 56%.

^1H NMR ($\text{MeOD}-d_4$) δ 7.33-7.44 (m, 1H), 6.86-7.03 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.81-3.95 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 1.40-1.57 (m, 2H).

^{13}C NMR ($\text{MeOD}-d_4$) δ 169.7, 160.4, 151.4, 131.8, 121.9 (q, $J = 255$ Hz), 114.9, 114.4, 109.4, 68.4, 48.0, 45.8, 32.9. MS (ESI) 319.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo G**2-Fenoxi-*N*-piperidin-4-ilacetamida**

Rendimiento general (dos pasos) 45%

^1H NMR (MeOD- d_4) δ 6.91-7.03 (m, 3H), 7.23-7.34 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.81-3.96 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.41-1.55 (m, 2H).

^{13}C NMR (MeOD- d_4) δ 170.2, 159.2, 130.6, 122.8, 115.8, 68.2, 47.9, 45.8, 32.9.

MS (ESI) 235.3 ($M + H^+$)

Ejemplo H**1-[4-(Trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído**

A una solución de 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofuranocarboxaldehído (8.0 g, 49.9 mmol) en ácido acético (120 mL) se agregó 4-aminobenzotri fluoruro (8.05 g, 49.9 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que HPLC indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (500mL) y se lavó con 2M NaOH (aq) (100 mL) y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y luego se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en SiO_2 eluido con DCM y, finalmente, DCM:MeOH (98:2) para producir 8.56 g (72%) del compuesto del título (94% puro, pureza HPLC).

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.87 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.84 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 185.5, 142.2, 129.4 (q, $J = 33$ Hz), 129.0, 127.4 (q, $J = 4$ Hz), 126.8, 123.8 (q, $J = 272$ Hz), 122.1, 121.1, 110.5.

MS (ESI) 240 ($M + H^+$).

Usando el método descrito en Ejemplo H, los compuestos de Ejemplos I, J, K, L, M, N, y O se prepararon en forma análoga de 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofuran-carboxaldehído y la amina aromática apropiada:

Ejemplo I**1-Fenil-1*H*-pirrol-3-carbaldehído**MS (ESI) 272 (M + H⁺).**Ejemplo J****1-(2-Clorofenil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído**¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.66 (m, 1H).MS (ESI) 206.2 (M + H⁺).**Ejemplo K****1-(3-Clorofenil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído**¹H NMR (CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.80 (m, 1H).¹³C NMR (CDCl₃) δ 185.5, 140.6, 135.7, 131.1, 128.6, 127.5, 127.0, 122.3, 121.5, 119.3, 110.1.MS (ESI) 206 (M + H⁺).**Ejemplo L****1-[5-(Trifluorometil) piridin-2-il]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído**MS (ESI) 241 (M + H⁺).**Ejemplo M****1-(4-Metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído**MS (ESI) 202(M + H⁺).**Ejemplo N****1-(5-Cloropirimidin-2-il)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído**¹H NMR (CDCl₃) δ 9.90(s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.36 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 6.78 (m, 1H).¹³C NMR (CDCl₃) δ 185.8, 157.2, 153.6, 129.5, 128.2, 127.6, 121.6, 110.2.

Ejemplo O**4-(3-Formil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo**

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.86 (m, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 185.4, 134.1, 129.2, 126.6, 124.6, 121.8, 121.1, 118.0, 110.8.

MS (ESI, direct inlet) 197.2 (M + H⁺).

Ejemplo P**1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído**

A una solución de 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofurancarboxaldehído (2.2 g, 13.6 mmol) en ácido acético (40mL) se agregó 3-amino-6-(trifluorometil) piridina (2.0 g, 12.3 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que HPLC indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó en SiO₂ eluido con heptano:EtOAc (70:30) y, finalmente, heptano:EtOAc (60:40). Las fracciones relevantes se combinaron, se concentraron, se trataron con Et₂O y se filtraron para producir 1.48 g (50%) del compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.88 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 185.3, 146.7 (q, *J* = 36 Hz), 142.4, 138.0, 129.6, 129.0, 126.5, 122.0, 121.7 (q, *J* = 3 Hz), 121.2 (q, *J* = 274 Hz), 111.3. MS (ESI) 241 (M + H⁺).

Ejemplo Q**2-(3,4-Difluorofenoxi)-*N*-pirrolidin-3-ilacetamida****i) *tert*-butil éster de ácido 3-(2-cloro-acetilamino)-pirrolidin-1-carboxílico**

A una solución de *tert*-butil éster de ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (4.89 g, 26.3 mmol) y trietilamina (3.19 g, 31.5 mmol) en DCM (50 mL) se agregó gota a gota cloruro de cloroacetilo (2.30mL, 28.9 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura de la sala hasta

que LC-MS indicó la completa conversión del material de partida. Se retiró el disolvente y el residuo se redisolvió en DCM (200 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2x 100mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 antes de evaporar a sequedad. El residuo se purificó en una columna de SiO_2 eluyendo con DCM/MeOH 97:3 para producir 2.3 g (33%) del compuesto del título.

ii) *tert*-Butil éster de ácido 3-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-acetilamino]-pirrolidin-1-carboxílico.

A una solución de 3,4-difluorofenol (0.77 g, 5.9 mmol) en THF (20 mL) se agregó KO^tBu (0.66 g, 5.9 mmol) y la solución rojo oscuro resultante se agitó a temperatura de la sala durante cerca de 15 minutos. Se agregó *tert*-butil éster de ácido 3-(2-cloro-acetilamino)-pirrolidin-1-carboxílico (1.42 g, 5.4 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C hasta que se juzgó completa mediante LC/MS. La mezcla se dejó enfriar a temperatura de la sala, se agregó agua (50 mL) y la mezcla se concentró a aproximadamente 50 mL para eliminar el THF. Se agregaron agua (50 mL) y EtOAc (50 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con 2x 50 mL EtOAc más. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1M NaOH (50mL), salmuera y, finalmente, se secaron sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente produjo un residuo oscuro que se purificó en una columna de SiO_2 eluyendo con DCM/MeOH 97:3 para producir 1.16 g (60%) del compuesto del título.

iii) 2-(3,4-Difluorofenoxi)-*N*-pirrolidin-3-ilacetamida

A una solución de *tert*-butil éster de ácido 3-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-acetilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (1.16 g, 3.25 mmol) en DCM (30 mL) se agregó TFA (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 45 minutos, luego de lo cual LC-MS indicó la conversión completa en el producto. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL). La fase orgánica se lavó con 2M NaOH (2x 50mL), salmuera (50 mL) y, posteriormente, se secó sobre Na_2SO_4 y se

evaporó. El residuo se purificó en una columna de SiO₂ eluyendo primero con DCM/MeOH 8:2 y luego DCM/MeOH 8:2 que contenía 2% NH₃ (acuoso). Las fracciones relevantes se evaporaron a sequedad, se redisolviaron en CHCl₃ (30 mL) y se agitaron con 5M NaOH (10 mL) durante cerca de 1 hora. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad para producir 0.54 g del compuesto del título como un aceite.

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.19 (q, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 2.7-3.1 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)

MS (ESI+) 257.1 (M + H⁺).

Ejemplo R

1-(2,2-Difluoro-benzo [1,3]dioxol-5-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofurancarboxaldehído (1.0 g, 6.4 mmol) en ácido acético (40 mL) se agregó 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamina (1.0 g, 5.8 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno, hasta que HPLC indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó en SiO₂ eluido con heptano: EtOAc (4:1) para producir 0.64 g (44%) del compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃) 9.85 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 185.5, 144.6, 142.9, 136.1, 135.4, 132.0, 128.6, 127.4, 122.9, 117.1, 110.3, 110.2, 104.4. MS (ESI) 252 (M + H⁺).

Ejemplo S

1-(4-Trifluorometanosulfonil-fenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído

A una solución de 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofurancarboxaldehído (0.78 g, 4.89 mmol) en ácido acético (15 mL) se agregó 4-(trifluorometilsulfonil) anilina (1.0 g, 4.44 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que HPLC indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó en SiO₂ eluido con heptano: EtOAc (4:1) seguido por cristalización de

EtOAc/heptano para producir 0.52 g (39%) del compuesto del título. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.28-8.16 (m, 4H), 7.79 (m, 1H), 6.78 (m, 1H). MS (ESI) 304 (M + H $^+$).

Ejemplos Operativos

Ejemplo 1

2-(3-Clorofenoxi)-*N*-{1-[(1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]piperidin-4-il} acetamida

2-(3-Clorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida (0.3 g, 1.1 mmol) y 1-fenil-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (0.2 g, 1.2 mmol) se disolvieron en dicloroetano (7 mL). Seguidamente se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.37 g, 1.75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala hasta que LC-MS indicó que el material de partida se había consumido. Se agregó NaHCO₃ (10 mL, acuoso, saturado), la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL) y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (95:5) para producir 0.1 g (21%) del compuesto del título.

^1H NMR (MeOD- d_4) δ 7.37-7.50 (m, 4H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.12-15 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 2H).

^{13}C NMR (MeOD- d_4) δ 169.8, 160.0, 141.8, 136.0, 131.7, 130.7, 126.5, 122.8, 121.8, 120.8, 120.3, 120.2, 116.5, 114.5, 114.3, 113.1, 68.3, 55.9, 52.9, 47.8, 31.9.

MS (ESI) 424 (M + H $^+$).

Usando el método sintético descrito en Ejemplo 1, los compuestos de Ejemplos 2-6 se prepararon en forma análoga de 2-(3-clorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida y el aldehído apropiado:

Ejemplo 2

2-(3-Clorofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il} metil)piperidin-4-il]acetamida

El residuo, luego del desarrollo, se purificó en gel de sílice eluido con DCM:MeOH (95:5) para producir 0.7 g (83%) del compuesto del título como un aceite pegajoso. El material se trituró con una mezcla de heptano/EtOAc, seguido por tratamiento con Et₂O. La filtración del material sólido proporcionó 0.160 g del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (MeOD-d₄) δ 7.81-7.71 (m, 4H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.05- 6.91 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.93 (m, 2H).

¹³C NMR (MeOD-d₄) δ 170.2, 160.0, 143.9, 135.9, 131.7, 128.9 (q, *J* = 33 Hz), 128.1 (q, *J* = 4Hz), 125.4 (q, *J* = 271 Hz), 123.1, 122.8, 121.7, 121.1, 116.4, 115.4, 114.4, 114.3, 68.2, 54.2, 51.6, 45.4, 29.5.

MS (ESI) 492(M + H⁺).

Ejemplo 3

2-(3-Clorofenoxi)-N-(1-([1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-il]metil) piperidin-4-il)acetamida

El residuo, luego del desarrollo, se purificó en gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH (95:5). Las fracciones relevantes se concentraron, se trituraron con Et₂O y, posteriormente, se secaron para producir 0.26 g (48%) del compuesto del título.

¹H NMR (MeOD-d₄) δ 7.32-7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 6H), 6.91 (dd, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.53-1.68 (m, 2H).

¹³C NMR (MeOD-d₄) δ 169.9, 160.0, 159.1, 136.0, 135.6, 131.7, 122.8, 122.5, 121.2, 120.6, 116.5, 115.8, 114.3, 112.6, 68.3, 56.0, 52.9, 47.9, 31.9.

MS (ESI) 454 (M + H⁺).

Ejemplo 4

2-(3-Clorofenoxi)-N-(1-([1-(2-clorofenil)-1*H*-pirrol-3-il]metil) piperidin-4-il)acetamida

El residuo, luego del desarrollo, se purificó en gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH (95:5) para producir 0.20 g (64%) del compuesto del título.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.97-7.99 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.29- 7.34 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 3H), 6.18 (s br, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H). MS (ESI) 458 (M + H $^+$).

Ejemplo 5

2-(3-Clorofenoxi)-N-[1-({1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

El residuo, luego del desarrollo, se purificó en gel de sílice eluyendo primero con DCM:MeOH (98:2) seguido por DCM:MeOH (95:5), se concentró, se trituro con Et₂O y, posteriormente, se secó para producir 0.29 g (63%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^1H NMR (CDCl₃) δ 8.67 (br s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.02 (br d, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.34-6.42 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl₃) δ 166.9, 157.9, 153.3, 146.3 (q, J = 4 Hz), 135.9 (q, J = 3 Hz), 135.3, 130.7, 123.7 (q, J = 271 Hz), 122.7 (q, J = 33 Hz), 122.6, 118.6, 117.6, 115.6, 114.0, 112.9, 110.4, 67.6, 55.2, 52.0, 46.3, 32.0.

MS (ESI) 493(M + H $^+$).

Ejemplo 6

2-(3-Clorofenoxi)-N-(1-([1-(3-clorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil)piperidin-4-il)acetamida

El residuo, luego del desarrollo, se purificó en gel de sílice eluyendo primero con DCM:MeOH (98:2) seguido por DCM:MeOH (95:5), se concentró, se trituro con Et₂O y, posteriormente, se secó para producir 0.30 g (70%) del compuesto del título como un material semisólido, blancuzco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.14-7.36 (m, 5H), 6.91-7.02 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 6.42 (br d, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.47-1.60 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.8, 157.8, 141.5, 135.2, 135.1, 130.5, 125.3, 122.8, 122.3, 120.1, 120.6, 119.0, 118.3, 117.9, 115.5, 112.8, 112.4, 67.4, 55.2, 51.8, 46.2, 32.0. MS (ESI) 458 (M + H⁺).

Ejemplo 7

2-(3-Clorofenoxi)-N-[1-(4-piridin-2-ilbencil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-Clorofenoxi)-N-piperidin-4-ilacetamida (60.0 mg, 0.223 mmol) y 4-piridin-2-ilbenzaldehído (49.0 mg, 0.268 mmol) se disolvieron en 4 mL de DCM. Se agregó NaBH(OAc)₃ (85.0 mg, 0.402 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante alrededor de 12 horas. Una solución acuosa saturada de NH₄Ac (10 mL) se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por HPLC automática proporcionó el compuesto del título puro como un sólido (50 mg, 51%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.14 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.51 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 158.0, 157.5, 149.8, 139.6, 138.5, 136.9, 135.4, 130.8, 129.6, 127.0, 122.6, 122.2, 120.6, 115.7, 113.0, 67.7, 62.8, 52.3, 46.5, 32.3.

LC-MS [M+H]⁺ 436.1, [M]⁻ 434.1

Usando los métodos sintéticos y de purificación descritos en Ejemplo 7, los compuestos de Ejemplos 8-13 se prepararon en forma análoga de 2-(3-clorofenoxi)-N-piperidin-4-ilacetamida y el aldehído apropiado:

Ejemplo 8**2-(3-Clorofenoxi)-N-(1-{[5-(4-clorofenil)-2-furil]metil}piperidin-4-il)acetamida**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 158.0, 152.6, 152.1, 135.4, 133.0, 130.8, 129.6, 129.0, 125.1, 122.6, 115.7, 113.0, 111.2, 106.3, 67.7, 55.1, 51.9, 46.2, 32.2.

LC-MS [M+H]⁺ 459.1; [M]⁻ 457.0.

Ejemplo 9**2-(3-Clorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.96-7.02 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.62 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 158.0, 146.8, 139.3, 135.4, 130.8, 122.6, 122.0, 122.5, 121.5, 121.3, 119.6, 119.3, 115.7, 113.1, 112.8, 67.6, 54.8, 51.6, 46.2, 31.6.

LC-MS [M+H]⁺ 508.1; [M]⁻ 506.0.

Ejemplo 10**2-(3-Clorofenoxi)-N-{1-[3-(1H-pirrol-1-il)bencil]piperidin-4-il}acetamida**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.15 (m, 5H), 7.11 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.38 (bd, 1H), 6.35 (t, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 158.0, 141.0, 140.6, 135.5, 130.8, 129.6, 126.3, 122.7, 121.0, 119.5, 119.4, 115.8, 113.0, 110.6, 67.7, 62.9, 52.4, 46.5, 32.4.

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.2; $[\text{M}]^-$ 422.1

Ejemplo 11

2-(3-Clorofenoxi)-N-[1-(3-piridin-2-ilbencil)piperidin-4-il]acetamida

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 158.0, 157.7, 149.9, 139.6, 139.2, 136.9, 135.5, 130.8, 129.9, 128.9, 127.9, 126.0, 122.6, 122.3, 120.9, 115.7, 113.0, 67.9, 63.2, 52.3, 46.5, 32.3.

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.2; $[\text{M}]^-$ 434.1

Ejemplo 12

2-(3-Clorofenoxi)-N-(1-([5-(2,4-diclorofenil)-2-furil]metil)piperidin-4-il)acetamida

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 158.0, 152.2, 149.0, 135.5, 133.0, 130.8, 130.6, 128.8, 128.0, 127.4, 122.7, 115.7, 113.0, 112.2, 111.2, 67.7, 55.0, 52.0, 46.2, 32.2.

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495.0; $[\text{M}]^-$ 492.9.

Ejemplo 13

2-(3-Clorofenoxi)-N-[1-([5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-2-tienil]metil)piperidin-4-il]acetamida

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (dd, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.92 (m, 2 H), 6.80 (dd, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 158.0, 145.6, 138.8, 135.5, 130.8, 129.1, 127.5, 126.3, 122.7, 115.7, 113.0, 104.8, 67.7, 57.3, 52.3, 46.3, 38.7, 32.3

LC-MS [M+H]⁺ 513.1; [M]⁻ 511.0.

Ejemplo 14

2-(3-Clorofenoxi)-N-(1-([1-(4-bromofenil)-1H-pirrol-3-il]metil) piperidin-4-il)acetamida

2-(3-Clorofenoxi)-N-piperidin-4-ilacetamida (53.7 mg, 0.200 mmol) se disolvió en MeOH (0.67 ml), 1-(4-bromofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (75 mg, 0.300 mmol) disuelto en DCM (3 ml) y ácido acético (0.1 ml) se agregó a un frasco de proceso cargado con cianoborohidruro con soporte de polímero (93 mg, 4.3 mmol/g, Nova Biochem). La mezcla se calentó a 140°C durante 15 minutos en un horno microondas. Luego de la filtración, se agregó PS-Isocianato (50 mg, 0.07 mmol, Argonaut) y PS-Trisamina (50 mg, 0.22 mmol, Argonaut) para capturar el material sin reaccionar. La filtración, purificación por HPLC automatizada de evaporación produjeron el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.92-7.04 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H); 6.27 (dd, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.15 (dd, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.52 (m, 2H).

LC-MS [M+H]⁺ 502.5, 504.5; [M]⁻ 500.8, 502.8

Ejemplo 15

2-(3-Clorofenoxi)-N-metil-N-[1-([1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]metil)piperidin-4-il]acetamida

i) N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-N-metilacetamida

Cloruro de cloroacetilo (1.1mL, 14 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada de 1-bencil-N-metilpiperidin-4-amina (2.5 g, 12 mmol,

preparada como se describe por Russell, M. G. N. *et al. J. Med. Chem*, 1999, 42, 4981) in DCM (50 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala, luego de lo cual se agregó más DCM (100 mL), y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (50 mL, acuoso, saturado), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir 3.4 g (cuantitativos) del compuesto del título como un aceite espeso ligeramente amarillo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

¹H NMR (DMSO-d₆, mezcla rotamérica compleja, * denota picos de rotámeros menores) δ 7.20- 7.38 (m, 5H), 4.40* (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.58* (m, 1H), 3.48* (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.88 (br s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.72* (s, 3H), 1.95-2.12 (m, 2H), 1.56-1.84 (m, 3H), 1.43 (m, 2H).

MS (ESI) 281.3 (M + H⁺).

ii) N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(3-clorofenoxi)-N-metilacetamida

Se agregó *terc*-butóxido de potasio (1.05 g, 9.3 mmol) en porciones a una solución de 3-clorofenol (1.2 g, 9.3 mmol) en THF (15 mL) y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución clara. Se agregó gota a gota N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-N-metilacetamida (1.5 g, 5.3 mmol) disuelta en THF (15 mL) y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 M NaOH (2 x 20 mL). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice eluído con DCM:MeOH (95:5) para producir 2.0 g (cuantitativos) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

¹H NMR (DMSO-d₆, mezcla rotamérica compleja, * denota picos de rotámeros menores) δ 7.20- 7.36 (m, 6H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.87 (br d, 1 H), 4.90* (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.55* (m, 1H), 3.47* (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.87 (br s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.72* (s, 3H), 1.93-2.08 (m, 2H), 1.58-1.84 (m, 3H), 1.42 (m, 2H).

MS (ESI) 373.3 (M + H⁺).

iii) 2-(3-Clorofenoxi)-N-metil-N-piperidin-4-ilacetamida

1-Cloroetil cloroformiato (1.2 g, 8.4 mmol) se agregó a una solución de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(3-clorofenoxi)-*N*-metilacetamida (4.1 g, 11.4 mmol) en dicloroetano (30 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se agregó metanol (30 mL) y se calentó a reflujo durante 1 hora (de un día para otro). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en HCl diluido con agua (50 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 25mL). La fase acuosa se basificó con NaOH y se extrajo con EtOAc (2 x 50mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó en gel de sílice eluido primero con DCM:MeOH (9:1) seguido por DCM:MeOH (8:2) que contenía 1% NH₃ (aq.) y, finalmente, con DCM:MeOH (7:3) que contenía 1% TEA, para producir 0.82 g (65%) del compuesto del título, luego de secar.

¹H NMR (MeOD-d₄, mezcla rotamérica compleja, * denota picos de rotámeros menores) δ 7.21- 7.29 (m, 1H), 6.86-7.03 (m, 3H), 4.86* (s, 2 H), 4.81 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.81* (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.86* (s, 3H), 2.61-2.73 (m, 2H), 1.56-1.86 (m, 4H). MS (ESI) 283.2 (M + H⁺).

iv) 2-(3-Clorofenoxi)-*N*-metil-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil) fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-metil-*N*-piperidin-4-ilacetamida (0.40 g, 1.4 mmol) y 1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (0.34 g, 1.4 mmol) se disolvieron en dicloroetano (20 mL). Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.42 g, 1.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 16 horas (de un día para otro). Se agregó NaHCO₃ (10 mL, acuoso, saturado) y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (98:2) seguido por DCM: MeOH (95:5) para producir 0.56 g (79%) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

¹H NMR (MeOD-d₄, mezcla rotamérica compleja, * denota picos de rotámeros menores) δ 7.73 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.20-7.31 (m, 3H), 6.93-7.00 (m, 2H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 4.84* (s, 2H), 4.80 (s,

2H), 4.37 (m, 1H), 3.71* (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.86* (s, 3H), 2.10-2.24 (m, 2H), 1.58-2.03 (m, 4 H).

¹³C NMR (MeOD-d₄, mezcla rotamérica compleja, * denota picos de rotámeros menores) δ 169.9*, 169.8, 160.5, 160.0*, 144.5, 136.0*, 135.9, 131.6*, 131.5, 128.0 (q, *J* = 4 Hz), 128.0 (q, *J* = 33 Hz), 125.8 (q, *J* = 271 Hz), 123.2, 122.6*, 122.5, 120.4, 120.3, 120.1, 120.0*, 116.3, 116.1*, 114.4, 114.1*, 68.1*, 67.7, 55.7, 55.6*, 53.4, 53.2, 52.9, 30.1, 29.1, 28.9, 28.1*.

MS (ESI) 506.3 (M + H⁺).

Ejemplo 16

2-[(3-Clorofenil)tio]-*N*-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il)metil]piperidin-4-il]acetamida

i) *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-[(3-clorofenil)tio]acetamida

Se agregó *tert*-butóxido de potasio (1.26 g, 11.3 mmol) en porciones a una solución de 3-clorotiofenol (1.8 g, 12.4 mmol) en THE (20 mL) y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución clara. Se agregó gota a gota *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloroacetamida (3 g, 11.3 mmol) disuelta en THF (25 mL) y la mezcla se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. HPLC indicó que se había consumido el material de partida. Se retiró el disolvente por evaporación y el residuo se purificó en gel de sílice eluido con DCM: MeOH (95:5) para producir 2.35 g (57%) del compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.10-7.29 (m, 9H), 6.58 (d br, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

MS (ESI) 375.2 (M + H⁺).

ii) 2-[(3-Clorofenil)tio]-*N*-piperidin-4-il]acetamida

1-Cloroetil cloroformiato (1.1 g, 6.7 mmol) se agregó a una solución de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-[(3-clorofenil)tio]acetamida (1.9 g, 5.1 mmol) en

dicloroetano (30 mL) y la mezcla se agitó primero a temperatura de la sala durante 1 hora y luego se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se agregó metanol (30 mL) y se calentó a reflujo durante 1 hora y luego se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en tolueno y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se diluyó con DCM y se lavó con 5 M NaOH (acuoso). La capa orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice eluido primero con DCM:MeOH (8:2) seguido por DCM: MeOH (8: 2) que contenía 0.5% NH₃ (25% acuoso) y luego MeOH puro para producir 0.30 g (21%) del compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.09-7.30 (m, 4H), 6.58 (br d, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.55-2.76 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.64 (br s, 1H) 1.14-1.34 (m, 2H).

MS (ESI) 286.2 (M + H⁺).

iii) 2-[(3-Clorofenil)tio]-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-[(3-Clorofenil)tio]-N-piperidin-4-ilacetamida (0.30 g, 1.1 mmol) y 1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (0.25 g, 1.1 mmol) se disolvieron en dicloroetano (7 mL). Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.31 g, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 3 horas y 45 minutos. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (11 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó y se secó sobre Mg₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH (95: 5) para producir 0.25 g (47%) del compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61-7.72 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 4H), 6.99-7.10 (m, 2H), 6.58-6.61 (br d, 1H), 6.31 (m, 1H), 3.72-3.89 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.75-2.91 (m, 2H), 2.09-2.27 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 2H), 1.36-1.59 (m, 2H)

¹³C NMR (CDCl₃) δ 143.1, 136.7, 135.2, 130.4, 128.0, 127.4 (q, *J* = 33 Hz), 127.0 (q, *J* = 3 Hz), 127.0, 126.2, 124.1 (q, *J* = 271 Hz), 122.7, 119.7, 119.2, 118.6, 113.1, 55.2, 51.8, 46.7, 37.3, 31.7.

MS (ESI) 508.2 (M + H⁺).

Ejemplo 17

2-(3-Clorofenoxi)-N-(1-([1-(4-cianofenil)-1H-pirrol-3-il]metil]piperidin-4-il)acetamida

2-(3-Clorofenoxi)-N-piperidin-4-ilacetamida (1 equivalente, 0.279 mmol) y 4-(3-formil-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo (1.2 equivalentes) se disolvieron en DCM (5 ml) y se dejaron agitar durante 5-10 minutos. Se agregó MP-BH(OAc)₃ (2.5 ml) y la reacción se agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente. La reacción se filtró, se lavó con DCM (2ml) y el filtrado se concentró *in vacuo*. Cromatografía de destello en gel de sílice en un cartucho Biotage de 9g o 40g eluyendo con EtOAc/MeOH/TEA (100/2/0.2) proporcionó el producto como una espuma blanca (81mg, 65%).
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.77-7.08 (m, 5H), 6.32-6.38 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.86 (d, 2H), 2.13 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 167.0, 158.0, 143.7, 135.4, 134.0, 130.8, 124.5, 122.6, 119.7, 119.0, 118.7, 118.1, 115.8, 113.8, 113.0, 108.5, 67.7, 55.4, 52.2, 46.5, 32.3.

MS (ESI): 449.3 (M+H⁺)

Este método usado en la preparación del compuesto de Ejemplo 17, con variaciones menores, se utilizó en una escala 0.1-1 mmol para la síntesis de los compuestos de Ejemplos 18-26.

Ejemplo 18

2-(Piridin-3-iloxi)-N-[1-([1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il]metil]piperidin-4-il]acetamida.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.02 (m, 2H) 6.43 (d, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.87 (d, 2H), 2.12 (t, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H).

MS (ESI): 459.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 19

2-[3-(Trifluorometoxi)fenoxi]-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.63 (d, 2H), 7.43 (d, 2H) 7.30 (t, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.78-6.89 (m, 3H), 6.38 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.45 (s, 2H) 3.85-3.94 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.87 (d, 2H), 2.14 (t, 2H) 1.93 (d, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 166.8, 158.3, 150.4, 143.2; 130.8, 126 (q, 257), 12.4 (q, $J=33.8$), 127.1 (q, $J=3.4$), 124.4 (q, $J=270$), 123.8, 119.6, 119.3, 118.3, 114.6, 113.1, 113.0, 108.4, 67.8, 55.4, 52.2, 46.5, 32.3

MS (ESI): 542.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 20

2-[3-(Trifluorometoxi)fenoxi]-N-[1-({1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H) 6.77-6.88 (m, 3H), 6.37 (d, 1H) 6.32 (m, 1H) 4.44 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.14 (t, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H).

MS (ESI): 543.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 21

2-(3-Cianofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.35 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.86-3.98 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.18 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 166.4, 157.4, 143.2, 131.0, 127.4 (q, *J* = 32.7), 127.1 (q, *J* = 3.6), 126.1, 124.3 (q, *J* = 271), 123.6, 119.7, 119.6, 119.2, 118.5, 118.4, 113.9, 113.1, 67.7, 55.4, 52.2, 46.6, 32.3.

MS (ESI): 483.2 (M+H⁺)

Ejemplo 22

2-(3-Fluorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il} metil)piperidin-4-il]acetamida

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.6-6.8 (m, 3H), 6.4 (br. d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.15 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 167.1, 163.8 (d, *J* = 246), 158.6 (d, *J* = 11.3), 143.2, 130.8 (d, *J* = 10.1), 127.4 (q, *J* = 33.8), 127.1 (q, *J* = 3.4), 124.4 (q, *J* = 270), 123.7, 119.7, 119.2, 118.4, 113.1, 110.4, 109.3 (d, *J* = 22.7), 103.1 (d, *J* = 22.7), 67.7, 55.4, 52.1, 46.5, 32.3.

MS (ESI): 476.2 (M+H⁺)

Ejemplo 23

2-(3-Cianofenoxi)-N-[1-({5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-2-tienil} metil)piperidin-4-il]acetamida

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.42 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.38 (br. d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

MS (ESI): 504.2 (M+H⁺)

Ejemplo 24

2-(2-Clorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il} metil)piperidin-4-il]acetamida

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.78 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.60 (m,

2H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 166.9, 153.0, 143.2, 130.6, 128.3, 127.4 (q, $J=33.8$), 127.1 (q, $J=3.6$), 124.3 (q, $J=271$), 123.7, 123.1, 123.0, 119.7, 119.2, 118.4, 114.1, 113.2, 68.2, 55.5, 52.0, 46.1, 32.3

MS (ESI): 492.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 25

2-(3-Clorofenoxi)-N-[1-({5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-furil} metil)piperidin-4-il]acetamida

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.86 (d, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.49-1.58 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 167.0, 158.0, 152.4, 152.3, 148.3, 135.5, 130.8, 129.9, 125.2, 122.6, 121.4, 120.6 (q, $J=258$), 115.7, 113.0, 111.2, 106.5, 67.7, 55.1, 51.9, 46.2, 32.2

MS (ESI): 509.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 26

2-(3-Clorofenoxi)-N-(1-([1-(5-cloropirimidin-2-il)-1H-pirrol-3-il] metil)piperidin-4-il)acetamida

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.5 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.36 (br. d, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.4 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.15 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

MS (ESI): 460.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 27

2-(3-Cianofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrol-3-il} metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-Cianofenoxi)-N-piperidin-4-ilacetamida (1eq, 1.93 mmol) y 1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrol-3-carbaldehído (1.2eq) se disolvieron en

DCM (3ml) y se agitaron durante 10 minutos. Seguidamente se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.5 equivalentes) y la reacción se agitó durante 16 horas. A la mezcla de reacción se agregó 10% Na_2CO_3 (acuoso) (3ml), se agitó y se filtró en un separador de fases en una columna 1g SCX-2. La separación de fase se lavó con DCM (1ml) y el SCX-2 con DCM (5ml). El producto se liberó del intercambiador catiónico con 2M NH_3 en MeOH (2.5ml), se recogió el filtrado y se evaporó *in vacuo*. La cromatografía de destello en un cartucho de sílice Biotage 9g usando EtOAc:MeOH:TEA isocrático (100:5:0.1) proporcionó el producto en pureza no satisfactoria. El compuesto se purificó aún más mediante purificación en HPLC automatizada para proporcionar el compuesto como su sal monoacetato (23 mg, 21%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.32 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.89 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H).

MS (ESI): 499.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Este método se usó igualmente para la síntesis del compuesto de Ejemplo 28:

Ejemplo 28

2-(3-Cianofenoxi)-N-(1-([5-(2,4-diclorofenil)-2-furil]metil)piperidin-4-il)acetamida

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.78 (d, 1H), 7.40-45 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.28-6.36 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H).

MS (ESI): 484.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

12/5

136

Ejemplo 29

**3-(3-Clorofenil)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}
metil})piperidin-4-il]propanamida**

**i) *tert*-butil-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il} metil)-
piperidin-4-il]-carbamato**

1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (4.054 g, 16.95 mmol) y *tert*-butil piperidin-4-ilcarbamato, (3.564 g, 17.80 mmol) se suspendieron en DCM (35 mL). Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (7.184 g, 33.90 mmol) y se agitó a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se extinguió con solución de NH₄Cl acuoso saturado (30 mL), se extrajo con DCM (3 x 40 mL), se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na₂SO₄ y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando un cartucho de sílice y se eluyó con EtOAc:MeOH:TEA (gradiente de 100:0:0 a 100:5:0.1) para producir 6.12 g (85%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.77 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (t, 1H) 6.48 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.38 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI) 424.3 (M + 1H⁺).

ii) diclorhidrato de 1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil) piperidin-4-amina

Se disolvió *tert*-butil-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]carbamato (6.119 g, 14.45 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (35 mL) y se agitó a temperatura de la sala durante 1.5 horas. Se agregó éter dietílico (10 mL) a la suspensión, la cual se agitó durante 1.5 horas. El precipitado se extrajo por filtración y se lavó con éter dietílico (200 mL) y luego se secó a presión reducida de un día para otro para producir 4.98 g (87%) del compuesto del título como un sólido blanco color crema.

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.77 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.16 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 2H).

MS (ESI) 325.2 (M + 1H⁺).

iii) 3-(3-clorofenil)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]propanamida

Diclorhidrato de 1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-amina (0.050 g, 0.126 mmol) y ácido 3-(3-clorofenil) propiónico (0.028 g, 0.152 mmol) se disolvió en DMF (7 mL). Se agregó DIPEA (0.077 mL, 0.445 mmol) seguido por HATU (0.058 g, 0.153 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura de la sala. Se agregó EtOAc (10 mL) y la mezcla de reacción se lavó con 1% solución acuosa de Na₂CO₃ (3 x 10 mL), se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando un cartucho de sílice y se eluyó con EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0,1) para producir el compuesto del título (51 mg, 83%).

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.09-7.16 (m, 2H), 6.33 (bs, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.85-2.91 (m, 4H), 2.43 (t, 2H), 2.12 (t, 2H), 1.76 (d, 2H), 1.38-1.47 (m, 2H).

MS (ESI) 490.2 (M + 1H⁺).

Ejemplo 30

(2E)-3-(3-clorofenil)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acrilamida

Diclorhidrato 1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-amina (0.050 g, 0.126 mmol) y ácido (2E)-3-(3-clorofenil)acrílico (0.028 g, 0.153) se disolvieron en DMF (7 mL). Se agregó DIPEA (0.077 mL, 0.445 mmol) seguido por HATU (0.057 g, 0.153 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura de la sala. Se agregó EtOAc (10 mL) y la mezcla se lavó con 1% solución acuosa de Na₂CO₃ (3 x 10 mL), se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS

usando un cartucho de sílice y se eluyó con EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.1) para producir el compuesto del título (55 mg, 89%) como un sólido.

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.32- 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.34 (t, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.19 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H).

MS (ESI) 488.1 (M+H⁺).

Ejemplo 31

2-(3,5-Difluorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

i) 2-Cloro-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il} metil)-piperidin-4-il]acetamida

Diclorhidrato de 1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-amina (2.00 g, 5.05 mmol) y carbonato de potasio anhidro (3.07 g, 22.2 mmol) se suspendieron en DCM:agua (1:1, 30 mL). Ácido cloroacético (0.788 g, 8.34 mmol) y EDAC (1.60 g, 8.34 mmol) se disolvieron en DCM (15mL), se agitaron durante 5 minutos y luego se agregaron a la suspensión DCM:agua, y se agitaron vigorosamente durante 2.5 horas. Una mezcla de ácido cloroacético (0.100 g, 1.0 mmol) y EDAC (0.213 g, 1.1 mmol) se disolvió en DCM y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó vigorosamente durante 4 horas. La fase acuosa se retiró con un separador de fases, y otra mezcla de ácido cloroacético (0.210 g, 2.2 mmol) y EDAC (0.426 g, 2.2 mmol), disuelto en DCM, se agregó a la fase orgánica. La mezcla se agitó durante otras 2 horas, se concentró y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando un cartucho de sílice y se eluyó con EtOAc:MeOH:TEA (100:2:0.2) para producir el compuesto del título, (1.53 g, 76%) como un sólido blanco.

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.72 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.0 (d, 2H), 2.17 (t, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H).

MS (ESI) 400.1 ($M+1H^+$).

ii) 2-(3,5-Difluorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-Cloro-*N*-[1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il]metil)piperidin-4-il]acetamida (0.350 g, 0.875 mmol) se disolvió en THF seco (5mL). 3,5-difluorofenol (0.228 g, 1.751 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (0.196 g, 1.751 mmol) se disolvieron en THF seco (5 mL) y se agitaron durante 5 minutos antes de agregarlos a la solución de 2-cloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro y luego se concentró y se disolvió en DCM (20 mL), se lavó con agua (10 mL), se concentró nuevamente y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando un cartucho de sílice con elución de gradiente con EtOAc:MeOH:TEA (gradiente de 100:0:0 a 100:2:0.2) para producir el compuesto del título en (218 mg, 51 %) como un sólido blanco.

^1H NMR (MeOD- d_4) δ 7.67-7.69 (d, 2H), 7.59-7.61 (d, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H), 6.57-6.61 (m, 2H), 6.49-6.55 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.94 (d, 2H), 2.10 (t, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H).

^{13}C NMR (MeOD- d_4) δ 168.2, 164.0 (dd, $J = 16, 246$), 160.1 (t, $J = 16$), 143.3, 124.4 (q, $J = 270$), 126.8 (q, $J = 3.9$), 126.7 (q, $J = 32$), 122.1, 119.2, 119.1 118.9, 113.0, 98.6 (dd, $J = 31.9$), 96.7 (t, $J = 27$), 67.4, 54.8, 51.8, 46.8, 30.9.

MS (ESI) 494.1 ($M + 1H^+$).

Ejemplo 32

2-(2,6-Diisopropilfenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-Cloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida (0.070 g, 0.175 mmol) se disolvió en THF seco (5 mL). 2,6-diisopropilfenol (0.062 g, 0.350 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (0.039 g,

0.350 mmol) se disolvieron en THF seco (5 mL) y se agitaron durante 5 minutos antes de agregarlos a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos, luego a temperatura de la sala de un día para otro y luego se concentró y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando un cartucho de sílice con EtOAc:MeOH:TEA (gradiente de 100:0:0 a 100:2:0.2) para producir el compuesto del título (59 mg, 63%), como un sólido blanco.

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.70 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.10 (s, 3H) 6.35 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.48 (s, 2H); 3.20-3.27 (m, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.19 (t, 2H), 1.91 (d, 2H) 1.62-1.72 (m, 2H), 1.20 (d, 12H).

¹³CNMR (MeOD-d₄) δ 169.2, 152.5, 143.4, 141.5, 126.9 (q, J = 3.7), 126.8 (q, J = 32), 125.4, 124.5 (q, J = 270), 124.2, 122.1, 119.3, 119.1, 118.8, 113.0, 72.9, 54.7, 51.9, 46.5, 31.0, 26.6, 23.3. MS (ESI) 542.7 (M + 1H⁺).

Usando el método descrito en Ejemplo 32, el compuesto de Ejemplo 33 se preparó en forma análoga de 2-cloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il] acetamida y 2-isopropilfenol:

Ejemplo 33

2-(3-Isopropilfenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.17 (t, 1H) 6.84 (m, 2H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.93 (d, 2H), 2.80-2.96 (m, 1H), 2.13 (t, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.20 (d, 6H).

MS (ESI) 500.6 (M + 1H⁺).

Ejemplo 34

2-(2-Cianofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-Cloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida (0.050 g, 0.125 mmol), 2-hidroxibenzonitrilo (0.022 g, 0.188 mmol), carbonato de potasio anhidro (0.035 g, 0.250 mmol) y yoduro de potasio (0.010 g, 0.063 mmol) se disolvieron en 2-butanona (5 mL) y la mezcla se hizo refluir (70°C) de un día para otro. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura de la sala, y se concentró luego y se disolvió en DCM (15 mL) y se lavó con 1% solución acuosa de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando un cartucho de sílice y se eluyó con EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.1) para producir el compuesto del título (37 mg, 62%) como un sólido.

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 7.70 (d, 2H), 7.58-7.65 (m, 4H), 7.25 (m, 2H) 7.07-7.13 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.47 (s, 2H) 2.92 (d, 2H), 2.20 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H).

MS(ESI) 483.4 (M + 1H⁺).

Usando el método descrito en Ejemplo 34, el compuesto de Ejemplo 35 se preparó análogamente de 2-cloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)-piperidin-4-il]acetamida e isoquinolin-5-ol:

Ejemplo 35

2-(Isoquinolin-5-iloxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

¹HNMR (MeOD-d₄) δ 9.2 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.66-7.76 (m, 5H), 7.59 (t, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.16 (d, 2H), 2.51 (t, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H).

MS (ESI) 509.2 (M + 1H⁺)

Ejemplo 36

2-(3,4-Difluorofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

3,4-Difluorofenol (0.059 g, 0.45 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (0.051 g, 0.45 mmol) se disolvieron en THF seco (2mL). Luego de agitar durante 5 minutos, esta se agregó a una solución de 2-cloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida (0.090 g, 0.23 mmol, de Ejemplo 31) en THF seco (2mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas y luego se concentró. La purificación con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando un cartucho de sílice eluido con EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.1) produjo el compuesto del título (0.077 g, 70%) como un sólido.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.64 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.01-7.11 (m, 3H), 6.74 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (M, 2H), 1.52 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.9, 153.6 (m), 150.8 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 250 Hz), 146 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 242.5 Hz), 143.2, 127.4 (q, *J* = 32.9 Hz), 127.1 (q, *J* = 3.9 Hz), 124.2 (q, *J* = 273 Hz), 123.7, 119.7, 119.2, 118.4, 117.8 (d, *J* = 20.2 Hz), 113, 110.1 (m), 105.1 (d, *J* = 20.6 Hz), 68.3, 55.4, 52.2, 46.6, 32.3.

MS (ESI) 494.3 (M + 1H⁺), MS (ESI) 492.0 (M - 1H⁺).

Ejemplo 37

2-[(5-Cloropiridin-2-il)oxi]-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-Cloro-5-hidroxipiridina (0.162 g, 1.25 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (0.140 g, 1.25 mmol) se disolvieron en THF seco (10mL). Luego de agitar durante 5 minutos, esta solución se agregó a una solución de 2-cloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida (0.250 g, 0.63 mmol, de Ejemplo 31) disuelta en THF seco (10mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. La solución se concentró y se disolvió en CH₂Cl₂ (15mL), se lavó con solución acuosa de Na₂CO₃ saturado (10 mL), se concentró y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando un cartucho de sílice eluido con

EtOAc:MeOH:TEA (gradiente de 100:2:0.2 a 100:5:0.5), seguido por purificación mediante HPLC, para producir el compuesto del título (0.136 g, 44%) como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.46 (dd, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (bs, 1H), 6.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.25 (bs, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.28 (bs, 2H), 2.81 (bs, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.70 (bs, 2H), 1.39 (dt, *J* = 10.8 Hz, 2H).

MS (ESI) 493.2 (M + H⁺), MS (ESI) 491.4 (M - H⁺).

Ejemplo 38

2-(3-Clorofenoxi)-*N*-[1-({1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-Clorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida (0.120 g, 0.45 mmol, de Ejemplo A) y 1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (0.129 g, 0.54 mmol, de Ejemplo P) se disolvieron en DCM (7.5 mL) en un frasco de 16 mL y se agitaron durante 10 minutos. A continuación se agregó MP-BH(OAc)₃ (0.531 g, 1.12 mmol) y el frasco se selló sin tensión excesiva con una tapa y se dejó agitar la reacción durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con MeOH (2 mL), se concentró y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando un cartucho de sílice eluido con EtOAc:MeOH:TEA (gradiente de 100:2:0.2) para producir el compuesto del título (0.167 g, 76%) como un sólido blanco luego de evaporación de MeCN.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (bs, 1H), 6.91 (bs, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.36 (bs, 2H), 4.43 (bs, 2H), 3.88 (bs, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.51 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.9, 157.9, 141.2, 138.8, 135.4, 130.8, 127.2, 124.9, 122.6, 121.6, 119.1, 118.1, 115.7, 114.2, 113.0, 67.8, 55.3, 52.2, 46.6, 32.2.

MS (ESI+) 493.1 (M + H⁺), MS (ESI-) 491.1 (M - H⁺).

Ejemplo 39**2-(Bifenil-3-iloxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida, sal de acetato**

3-Fenilfenol (0.021 g, 0.125 mmol), y *terc*-butóxido de potasio (0.014 g, 0.125 mmol) se disolvieron en THF seco (2mL). Luego de agitar durante 5 minutos, esta solución se agregó a una solución de 2-cloro-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida (0.025 g, 0.063 mmol, a partir de Ejemplo 31) disuelta en THF seco (2mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro.

La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se lavó con solución acuosa de Na₂CO₃ (5g/100 mL). La purificación con HPLC produjo el compuesto del título (0.009 g, 23%).

MS (ESI) 534.4 (M + 1H⁺), MS (ESI) 532.4(M-1H⁺).

Ejemplo 40**2-(4-Clorofenoxi)-2-metil-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]propanamida, sal de acetato**

Diclorhidrato de 1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-amina (0.025 g, 0.063 mmol, de Ejemplo 29) y ácido 2-(4-clorofenoxi)-2metilpropanoico (0.016 g, 0.076 mmol) se disolvieron en DMF (2 mL) y se agregó N,N-diisopropiletilamina (0.029 g, 0.23 mmol) a la solución agitada. Se agregó HATU (0.029 g, 0.076 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. La mezcla de reacción se concentró y se purificó con HPLC para producir el compuesto del título (0.020 g, 56%).

MS (ESI) 520.3 (M + 1H⁺), MS (ESI) 518.6 (M-1H⁺).

Ejemplo 41**2-(3-Clorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)azetidin-3-il]acetamida**

a) *tert*-Butil [1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)azetidin-3-il]carbamato

tert-Butil azetidin-3-ilcarbamato (200 mg, 1.16 mmol) y 1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (1.2eq) se disolvieron/suspendieron en DCM(10mL) en un frasco de 16 mL y se agitaron durante 10 minutos. A continuación se agregó MP-BH(OAc)₃ (2.5 equivalentes) y el frasco se selló sin tensión excesiva con una tapa y se dejó agitar la reacción durante 3 horas. La reacción se filtró lavando con DCM (2mL) y el filtrado se evaporó *in vacuo* para proporcionar un aceite marrón. La cromatografía de destello en la columna Biotage 40g usando EtOAc:MeOH:TEA isocrático (100:3:0.2) proporcionó el producto como un sólido blanco (334mg, 73%). MS (ESI⁺): 396.1 (M+H⁺); MS (ESI⁻): 394.06 (M-H⁺)

b) 2-Cloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)azetidin-3-il]acetamida

A *tert*-butil [1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)azetidin-3-il]carbamato (334 mg, 0.85 mmol) se agregó 4M HCl en dioxano (10 mL) y se agitó durante 1 hora. A la solución/precipitado resultante se agregó éter (50 mL) para producir precipitación adicional. La filtración y el lavado con éter (100 mL) produjeron un sólido blanco. Luego de secar *in vacuo* el sólido se suspendió en DCM (5 mL) y se agitó con 10% Na₂CO₃ (5mL). La capa orgánica se separó en un separador de fases lavando con DCM (5mL). Las fracciones agrupadas de DCM se agregaron a una solución pre-formada de ácido cloroacético (1.2 equivalentes) y EDC.HCl (1.2 equivalentes) en DCM (5 mL). La reacción se agitó durante 2 horas, se concentró *in vacuo* y el residuo aceitoso se purificó por cromatografía de destello en una columna 40g Biotage usando EtOAc/MeOH/TEA (100/2/0.2) para producir un sólido blanco (193mg, 62%).

HPLC pureza 98%

c) **2-(3-Clorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)azetidin-3-il]acetamida**

A 3-clorofenol (2 equivalentes) disuelto en THF seco (1 mL) se agregó *terc*-butóxido (2 equivalentes) y se agitó durante 5 minutos. Esto, a su vez, se agregó a una solución de 2-cloro-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)azetidin-3-il]acetamida (140 mg, 0.38 mmol), en THF (4 mL) calentado a 80°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y se disolvió en MeOH/DCM.

Cromatografía de destello en la columna Biotage 9g usando EtOAc:MeOH:TEA (100:1:0.1) isocrático proporcionó el producto como un sólido blanco luego de la evaporación con éter (159 mg, 91%).

¹HNMR (CDCl₃) δ 3.1 (t, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.6 (tt, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.95-7.05 (m, 5H), 7.2 (t, 1H), 7.45 (d 2H), 7.65 (d, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 167.4, 158.0, 143.2, 135.4, 130.8, 127.4 (q, *J* = 33), 127.1 (q, *J* = 3.3), 124.3 (q, *J* = 271), 122.9, 122.6, 119.8, 119.5, 117.6, 115.8, 113.0, 112.1, 67.6, 61.4, 55.9, 40.8

MS (ESI+): 464.05 (M+H); MS (ESI-): 462.00 (M-H⁺)

Ejemplo 42

2-(Difenilmetoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-Cloro-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida (0.075 g, 0.19 mmol) se disolvió en THF seco (2 mL). Difenilmetanol (0.069 g, 0.38 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (0.042 g, 0.38 mmol) se disolvieron en THF seco (2 mL) y se agitaron durante 5 minutos antes de agregarlos a la solución de 2-cloro-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida en THF. Se agitó a 50°C durante 12 horas. Se concentró y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando un cartucho de sílice con elución de gradiente con n-Heptano/EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.1) para producir el compuesto del título en 0.059 g (58%).

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.70 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 4H), 7.20-7.26 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.14 (t, 2H, *J* = 11.1 Hz), 1.82 (m, 2H), 1.54 (m, 2H). ¹³C NMR (CD₃OD) δ 170.4, 143.4, 141.5, 128.4, 127.7, 127.4 (q, *J* = 28.5 Hz), 126.9, 126.8 (q, *J* = 3.3 Hz), 124.4 (q, *J* = 270 Hz), 122.1, 119.2, 119.1, 118.9, 113.0, 84.4, 68.2, 54.7, 51.6, 46.3, 30.9.

MS (ESI+) 548.5 (M + 1H⁺), MS (ESI-) 546.2 (M - 1H⁺).

Ejemplo 43

2-(3-Clorofenoxi)-N-[(3S,4S)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida y 2-(3-clorofenoxi)-N-[(3R,4R)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

a) *terc*-Butil 4-[(trimetilsilil)oxi]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato

A una solución de *terc*-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (5 g, 20.1 mmol) en DMF seco (20 mL) se agregó TMSCl (1.2 eq), TEA (2.4 equivalentes, fresco) y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas bajo N₂. La mezcla se diluyó con hexano (100 mL) y se lavó con 10% NaHCO₃ (acuoso) (2x100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*.

Cromatografía de columna usando EtOAc/Heptano (1:9) proporcionó el producto como un aceite incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.2 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.1 (br. s, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.7 (s, 1H).

b) *terc*-Butil (3S,4S)-4-[(3-clorofenoxi)acetil]amino}-3-fluoropiperidin-1-carboxilato y *terc*-butil (3R,4R)-4-[(3-clorofenoxi)acetil]amino}-3-fluoropiperidin-1-carboxilato

A una solución de *terc*-butil 4-[(trimetilsilil)oxi]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (3.4 g, 12.5 mmol) en MeCN seco (15 mL) se agregó, bajo N₂, reactivo Selectfluor (1.1 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 2 horas a

temperatura de la sala. La mezcla de reacción se virtió entonces en EtOAc (50 mL) y se lavó con 1% NaHCO₃ (acuoso) 50 mL y salmuera saturada (50mL). Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. Cromatografía de destello en una columna Biotage (40 g) usando una gradiente EtOAc/Heptano 20-100% produjo el intermedio fluorado como un aceite amarillento (1.6 g, 7.4 mmol). El aceite se absorbió en metanol (20 mL) al cual se agregó acetato de amonio (7 equivalentes) y se agitó durante 2 horas a temperatura de la sala. Seguidamente se agregó cianoborohidruro de sodio (1.2 equivalentes) y la reacción se agitó durante 4 horas más. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2x50 mL) de una solución acuosa al 1% de Na₂CO₃ (100 mL). El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó *in vacuo*. El derivado amino resultante se disolvió en DCM (10mL), a lo cual se agregó una solución pre-formada de ácido (3-clorofenoxi)acético (1 equivalente), EDC.HCl (1 equivalente) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura de la sala. La mezcla se agitó con 0.1 M KHSO₄ (acuoso) (50 mL), se filtró en un separador de fases y se concentró *in vacuo*. El aceite resultante se sometió a cromatografía de destello usando la columna Horizon Biotage 40g con una gradiente de EtOAc/Heptano 10-50%. Los diastereoisómeros se separaron, siendo los de elución más rápida los isómeros transrelativa, y se aislaron como un sólido blanco (310 mg, 11%).

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 4.5 (s, 2H), 2.2-2.6 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 3.8-4.6 (m, 4H), 6.6 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2 (t, 1 H).

c) 2-(3-Clorofenoxi)-N-[(3S,4S)-3-fluoro-1-(1-[4-(trifluorometil) fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida y 2-(3-clorofenoxi)-N-[(3R,4R)-3-fluoro-1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-ilmetil)piperidin-4-il]acetamida

terc-Butil (3S,4S)-4-{[(3-clorofenoxi)acetil]amino}-3-fluoropiperidin-1-carboxilato y *terc*-butil (3R,4R)-4-{[(3-clorofenoxi)acetil]amino}-3-

fluoropiperidin-1-carboxilato (140 mg, 0.362 mmol) se disolvieron en 4M HCl en dioxano (10mL), se agitaron a temperatura de la sala durante 2 horas y los disolventes se retiraron *in vacuo*.

El aceite resultante, DIPEA (2 equivalentes) y 1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (1.2 equivalentes) se disolvieron en DCM (7.5 mL) en un frasco de 16 mL y se agitaron durante 10 minutos. Se agregó MP-BH (OAc)₃ (3 equivalentes) y el frasco se selló sin tensión excesiva con una tapa y se dejó agitar la reacción durante 3 horas a temperatura de la sala. La reacción se filtró lavando con DCM/MeOH (4 mL) y el filtrado se evaporó *in vacuo* para proporcionar un aceite amarillo.

La cromatografía de destello en la columna Biotage 9g usando una gradiente EtOAc:MeOH:TEA (100:5:0.5) 10-100% en 540 mL contra EtOAc proporcionó el producto como un aceite incoloro (146 mg, 68%).

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.6 (m, 1H), 2.0-2.2 (m 3H), 2.8 (br.d., 1H), 3.3 (dt, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.3-4.6 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.3 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.45 (d 2H), 7.65 (d, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 167.9, 158.1, 143.2, 135.5, 130.8, 127.4 (q, *J* = 33.3), 127.1 (q, *J* = 3.3), 124.3 (q, *J* = 270), 123.1, 122.7, 119.8, 119.4, 118.4, 115.9, 113.1, 112.9, 90.4 (d, *J* = 185), 67.8, 55.4, 56.2 (d, *J* = 26), 54.7, 51.6 (d, *J* = 16), 51.4, 30.1 (d, *J* = 7).

MS (ESI+): 510.13 (M+H⁺); MS (ESI-): 508.09 (M-H⁺)

Ejemplo 44

2-(3,4-Difluorofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)pirrolidin-3-il]acetamida

2-(3,4-Difluorofenoxi)-*N*-pirrolidin-3-ilacetamida (0.075 g, 0.29 mmol), 1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (0.084 g, 0.35 mmol) y MP-triacetoxiborohidruro (0.35 g, 0.73 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (4 mL) y se agitaron durante 4 horas. Se agregó agua (2 mL) y se separó en un separador de fases. Se concentró y se purificó con Biotage Horizon Pioneer® HPFS usando elución en un cartucho de sílice con

EtOAc:MeOH:TEA (100:2:0.2) para producir el compuesto del título en 0.120 g (85%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.63 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.42 (d, 2H, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.00-7.10 (m, 3H), 6.81 (d, 1H, $J = 8.1\text{ Hz}$), 6.74 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.54 (q, 2H, $J = 12.8\text{ Hz}$), 2.94 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.32 (m, 2H) 1.60-1.70 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 166.9, 153.6 (m), 150.7 (dd, $J = 13.8\text{Hz}$, $J = 249.1\text{Hz}$), 146 (dd, $J = 14.8\text{Hz}$, $J = 243.8\text{Hz}$), 143.2, 127.4 (q, $J = 30.7\text{Hz}$), 127.0 (q, $J = 3.8\text{Hz}$), 124.3, 124.3 (q, $J = 270.9\text{Hz}$), 119.7, 119.3, 117.9, 117.7 (d, $J = 19.2\text{Hz}$), 112.7, 110.1 (m), 105.0 (d, $J = 20.3\text{Hz}$), 68.2, 60.7, 52.9, 52.2, 48.5, 32.7.

MS (ESI+) 480.7 ($\text{M} + 1\text{H}^+$), MS (ESI-) 478.3 ($\text{M} - 1\text{H}^+$).

Los enantiómeros del compuesto de Ejemplo 44 se separaron por inyecciones múltiples (24 mg en 2ml EtOH) en una columna Chiralpak AS (250 x 20 mm de diámetro interno) con EtOH/TEA (100/0.1) como la fase móvil a 40°C. Se efectuó un análisis e.e. en una columna Chiralpak AS (4.6 x 250 mm I.D.) a temperatura ambiente y detección a 225 nm.

Ejemplo 44 a

(+) 2-(3,4-Difluorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)pirrolidin-3-il]acetamida

Eluyente 1, 35 mg (72%) 99.8 % e.e., $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.1$ (c 1.0, CH_3CN)

Ejemplo 44 b

(-) 2-(3,4-Difluorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)pirrolidin-3-il]acetamida

Eluyente 2, 37 mg (77%) 99.1% e.e., $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.3$ (c 1.0, CH_3CN)

Ejemplo 45

2-(3-Clorofenoxi)-N-{1-[1-(4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)-1H-pirrol-3-il]metil]piperidin-4-il}acetamida

2-(3-Clorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida (60 mg, 0.22 mmol) y 1-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (1.2 equivalentes) se disolvieron en DCM (7.5mL) y se dejaron agitar durante 10 minutos. Se agregó MP-BH(OAc)₃ (2.5 miliequivalentes) y la reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La reacción se filtró, se lavó con DCM/MeOH (1:1, 4 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo*. La cromatografía de destello en sílice en un cartucho 9g Biotage eluyendo con una gradiente de EtOAc/MeOH/TEA (100/5/0.5) 10-100% en 540 mL contra EtOAc proporcionó el producto como un aceite (85mg, 65%, 95% pureza).

¹HNMR (CDCl₃) δ 8.05 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.4 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.11 (t, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

¹³CNMR (CDCl₃): δ 167.0, 158.0, 146.7, 135.5, 133.1, 130.8, 126.4, 125.5, 122.6, 119.6, 119.2, 118.4, 118.1, 115.8, 114.6, 113.0, 67.7, 55.3, 52.2, 46.5, 32.3

MS (ESI⁺): 556.5 (M+H⁺); MS (ESI⁻): 554.1 (M-H⁺)

Ejemplo 46

2-(3-Clorofenoxi)-*N*-(1-{[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxo-1-5-il)-1*H*-pirrol-3-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

2-(3-Clorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida (60 mg, 0.22 mmol) y 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído (1.2eq) se disolvieron en DCM (7.5mL) y se dejaron agitar durante 10 minutos. Se agregó MP-BH(OAc)₃ (2.5 miliequivalentes) y la reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La reacción se filtró, se lavó con DCM/MeOH (1:1, 4 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo*. La cromatografía de destello en sílice en un cartucho 9g Biotage eluyendo con una gradiente de EtOAc/MeOH/TEA (100/5/0.5) 10-100% en 540 mL contra EtOAc proporcionó el producto como un sólido blanco (82mg, 71%, 98% pureza).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.2 (t, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (m, 3H), 6.8 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.11 (t, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 167.0, 158.0, 144.5, 141.6, 137.4, 135.4, 132.0 (t, $J=260$), 130.8, 123.0, 122.6, 119.8, 119.1, 115.7, 115.6, 113.0, 112.5, 110.0, 103.3, 67.7, 55.4, 52.1, 46.5, 32.3

MS (ESI+): 556.5 ($\text{M}+\text{H}^+$); MS (ESI-): 554.1 ($\text{M}-\text{H}^+$)

Propiedades Farmacológicas

Fijación de radioligando de receptor MCH1

Los análisis se llevaron a cabo en membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresaban el receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCH1r). Los análisis se realizaron en un formato de placa de 96 pozos en un volumen de reacción final de 200 μl por pozo. Cada pozo contenía 6 μg de proteínas de membrana diluidas en tampón de fijación (50 mM Tris, 3 mM MgCl_2 , 0.05 % albúmina sérica bovina (BSA) y se agregó el radioligando ^{125}I -MCH (IM344 Amersham) para producir 10.000 cpm (conteos por minuto) por pozo. Cada pozo contenía 2 μl de la concentración apropiada de antagonista competitivo preparado en DMSO y se dejó reposar a 30°C durante 60 minutos. La fijación no específica se determinó como la restante luego de la incubación con 1 μM MCH (hormona concentradora de melanina, H-1482 Bachem). La reacción se terminó mediante transferencia de la reacción a filtros GF/A usando un Micro96 Harvester (Skatron Instruments, Noruega). Los filtros se lavaron con tampón de análisis. El radioligando retenido en los filtros se cuantificó usando un 1450 Microbeta TRILUX (Wallac, Finlandia).

La fijación no específica se restó de todos los valores determinados. La fijación máxima fue la determinada en la ausencia de cualquier competidor luego de sustraer el valor determinado para la fijación no específica. La

fijación de compuestos en diferentes concentraciones se graficó de acuerdo con la ecuación

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$$

e IC_{50} estimada donde

A es el plano inferior de la curva, es decir el valor y final mínimo

B es la cima del plano de la curva, es decir, el valor y final máximo

C es el valor x en el centro de la curva. Éste representa el valor del log EC50 cuando $A + B = 100$

D es el factor de la pendiente. x son los valores x conocidos originales. y son los valores y conocidos originales.

Los compuestos ejemplificados aquí tuvieron una IC_{50} de menos de 1 μM en el análisis de fijación MCHr humana ya mencionado. Los compuestos preferidos tuvieron una actividad de menos de 0.3 μM . Por ejemplo los siguientes valores IC_{50} se obtuvieron para los compuestos de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 3, 0.167 μM

Ejemplo 8, 0.105 μM

Ejemplo 29, 0.066 μM

Ejemplo 41, 0.039 μM

Ejemplo 44, 0.027 μM

Los análisis se efectuaron también en membranas preparadas de células HEK293 que expresaban establemente el receptor 1 de la hormona concentradora de melanina de rata (MCH1r) (Lembo et al. Nature Cell Biol 1 267-271). Los análisis se llevaron a cabo en un formato de placa de 96 pozos en un volumen de reacción final de 200 μl por pozo. Cada pozo contenía 5 μg de proteínas de membrana diluidas en tampón de fijación (50 mM Tris, 3 mM $MgCl_2$, 0.05 % albúmina sérica bovina (BSA) y se agregó el radioligando ^{125}I -MCH (IM344 Amersham) para producir 10.000 cpm

(conteos por minuto) por pozo. Cada pozo contenía 2 μ l de la concentración apropiada de antagonista competitivo preparado en DMSO y se dejó reposar a temperatura de la sala durante 60 minutos. La fijación no específica se determinó como la restante luego de la incubación con 1 μ M MCH (hormona concentradora de melanina, H-1482 Bachem). La reacción se terminó mediante transferencia de la reacción a filtros GF/A usando un Micro96 Harvester (Skatron Instruments, Noruega). Los filtros se lavaron con tampón de análisis. El radioligando retenido en los filtros se cuantificó usando una 1450 Microbeta TRILUX (Wallac, Finlandia).

Análisis funcional MCH1

Membranas que expresaban hMCHr recombinante (5.45 pmol/mg proteína; Euroscreen) se prepararon en tampón de análisis (50 mM HEPES, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 200, μ M DTT, 20 μ M GDP (Sigma) que contenía 0.1 μ g/ml BSA, pH7.4) antes del análisis. Los análisis se realizaron usando membranas con 6 μ g/pocillo en un volumen de análisis de 200 μ l y las concentraciones apropiadas de compuestos preparados en DMSO. La reacción se inició mediante adición de 0.056 nM [³⁵S] GTP γ S (actividad específica >1000 Ci/mmol; Amersham) y una concentración ED₈₀ de MCH (determinada para cada membrana y cada lote MCH). Se determinó fijación no específica usando 20 μ M GTP γ S no radiomarcado. Las placas se incubaron durante 45 minutos a 30°C. GTP γ S libre y fijado se separaron por fijación de filtración usando esterillas GF/B remojadas de antemano en tampón de lavado (50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, pH 7.4) usando un recolector de células Micro96 (Skatron Instruments) y los filtros se secaron luego a 50°C antes de contar usando un 1450 Microbeta TRILUX (Wallac).

Los datos son las medias $\pm$ SD para experimentos realizados en triplicado. Los valores IC₅₀ de los antagonistas se determinaron usando análisis de regresión no lineal de curvas de respuesta a la concentración usando la Base

de Actividad. Por ejemplo, los siguientes valores IC_{50} se obtuvieron para los compuestos de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 3, 0.045 μM

Ejemplo 8, 0.111 μM

Ejemplo 29, 0.066 μM

Efecto Farmacodinámico en la rata

Ratas macho Wistar-Hanover (Charles River, 300-350 gramos) se aclimataron para albergarse individualmente en jaulas convencionales (Makrolon III) períodos de luz 12:12 horas luz-oscuridad (las luces se encendían a las 06.00) en un cuarto controlado con temperatura (20-22°C) y humedad (40-60%). Comida de laboratorio R-3 (Lactanin, Vadstena, Sweden) y agua de grifo se permitieron *ad libidum*. A las 16.00 el día antes de los experimentos, los animales se pesaron y se retiró el alimento (pero no el agua). A las 08.00 del día del experimento los animales se pesaron y se administró el compuesto (i.p. formulación de nanopartículas amorfas, 5ml/kg) o vehículo (3-10% DMA dependiendo de la formulación del compuesto). Los animales se devolvieron a las jaulas de residencia y se les permitió acceso a una cantidad pesada de de alimento. Este alimento se volvió a pesar 1, 2, 4, 6 y 24 horas después, y se calculó el consumo de alimento por la diferencia del peso del alimento inicial. Por ejemplo, el compuesto de Ejemplo 34 (16.7 $\mu mol/kg$) redujo la ingesta de alimento en 20 % durante el intervalo de tiempo 0-4 horas.

Se pesaron otra vez los animales en el punto de tiempo correspondiente a 24 horas, y se calculó la variación en el peso corporal durante el período de tratamiento. Los compuestos de la invención disminuyó significativamente el aumento de peso durante el período de observación de 24 horas.

Efecto farmacodinámico en ratón

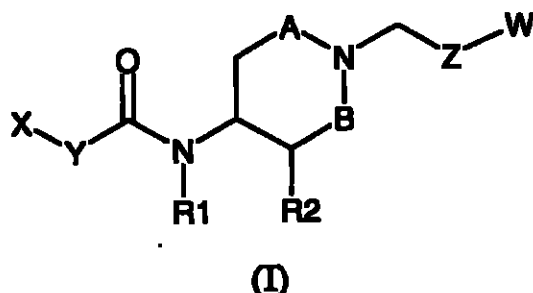
Ratones hembra C57B16 (19-21 g) se alojaron individualmente durante 7 días con acceso *ad libitum* a una "pasta insípida" elaborada de comida de

laboratorio normal (R-3 Lactanin, Vadstena, Suecia) o a una "pasta sabrosa" de consistencia similar que contenía avena, mantequilla, azúcar, polvo de cacao, manteca de cacao & mantequilla de maní. La víspera del día del experimento, se retiró el alimento durante 12 horas. A las 09.00 el día del experimento, los animales se pesaron y se administró compuesto (i.p. formulación de nanopartículas amorfas, 10 ml/kg) o vehículo (0.1% Tween 80 o <5% DMA, dependiendo de la formulación del compuesto). Los animales se devolvieron a las jaulas de residencia y se les permitió acceso a cantidades pesadas de pastas insípidas y sabrosas. Este alimento se volvió entonces a pesar 2, 4 y 6 horas después, y se calculó el consumo de cada tipo de alimento por la diferencia del peso del alimento inicial. Los animales se volvieron a pesar 24 horas luego de la administración, y se calculó la variación en el peso corporal durante el período de tratamiento.

Los compuestos de la invención produjeron una disminución significativa en la ingesta de alimento, siendo el efecto más pronunciado sobre la reducción de ingesta de alimento de "pasta sabrosa". Los compuestos de la invención redujeron también significativamente el aumento de peso durante el período de observación de 24 horas.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I



en donde X representa fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo o benzimidazolilo,

en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo $CONR^aR^b$ en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C_{1-3} alquilo, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los sustituyentes aromáticos (es decir, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse de manera opcional por fluoro, cloro o ciano, o

X representa un grupo difenilmetilo o dipiridinilmetilo, independientemente sustituido de manera opcional en el grupo(s) arilo por uno o más ciano, halo, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 , SCH_2 (en donde el heteroátomo se conecta a X), CH_2CH_2 ó $CH=CH$, en donde cada carbono en Y se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos metilo y/o 1 ó 2 fluoro,

R^1 representa H o un grupo C_{1-4} alquilo,

A representa $(CH_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(CH_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R_2 representa H o F, Z representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado

de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o W se sustituye de manera opcional con un anillo trifluorometilsulfonilo o 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como tautómeros, isómeros ópticos y sus racematos así como sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que se excluya 2-(4-clorofenoxi)-N-{1-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil]piperidin-4-il}acetamida.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X representa un grupo fenilo o piridilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o X representa un grupo difenilmetilo o dipiridinilmetilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) arilo por uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH₂ ó SCH₂ (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X), CH₂CH₂ ó CH=CH,

R¹ es hidrógeno o metilo,

A representa (CH₂)_n, en donde n es 0 ó 1 y B representa (CH₂)_m, en donde m es 0 ó 1,

R² representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH₂, R² representa H o F,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en donde X representa un anillo naftilo o heteroarilo seleccionado de quinolinilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, o benzimidazolilo,

en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, o un grupo $CONR^aR^b$ en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C_{1-3} alquilo,

Y es OCH_2 ó SCH_2 (en donde el heteroátomo se conecta a X), CH_2CH_2 ó $CH=CH$,

R^1 es hidrógeno o metilo,

A representa $(CH_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(CH_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R_2 representa H o F,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,



W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X representa un grupo fenilo o piridilo sustituido de manera opcional por uno o más halógeno y se sustituye además por un grupo fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los sustituyentes (es decir, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse adicionalmente de manera opcional por uno o más fluoro, cloro o ciano, Y es OCH_2 ó SCH_2 (en donde el heteroátomo se conecta a X), CH_2CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$,

R^1 es hidrógeno o metilo,

A representa $(\text{CH}_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(\text{CH}_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R_2 representa H o F,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado

con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o X representa un grupo difenilmetilo o dipiridinometilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) arilo por uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

A representa $(\text{CH}_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(\text{CH}_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R^2 representa H o F, Z es tienilo, furilo o pirrolilo, W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o X representa un grupo difenilmetilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) fenilo por uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

A representa $(CH_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(CH_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R_2 representa H o F,

Z es 2,5-tienilo (donde la posición 2 se conecta al grupo W),

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o X representa un grupo difenilmetilo, sustituido de manera opcional en el grupo(s) fenilo por uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

A representa $(CH_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(CH_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R_2 representa H o F,

Z es 2,5-furilo (donde la posición 2 se conecta al grupo W),

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un

anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o X representa un grupo difenilmetilo, sustituido de manera opcional (en el grupo(s) fenilo por uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

A representa $(\text{CH}_2)_n$, en donde n es 0 ó 1 y B representa $(\text{CH}_2)_m$, en donde m es 0 ó 1,

R^2 representa H o, cuando A y B son idénticos y representan CH_2 , R_2 representa H o F,

Z es 1,3-1H pirrolilo (en el cual el heteroátomo se conecta a W),

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, o con un anillo trifluorometilsulfonilo o un 2,2-difluoro-1,3-dioxolano (fusionado con dos átomos de carbono aromáticos adyacentes en W), así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual Z es pirrolilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual Z es 1,3-1H pirrolilo (en el cual el heteroátomo se conecta a W).

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual W es fenilo o 2-piridilo, sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo o trifluorometilsulfonilo.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual Y es OCH₂.

13. Uno o más de los siguientes compuestos:

2-(3-clorofenoxi)-N-[1-[(1-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-(1-{[1-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-3-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-(1-{[1-(2-clorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-[1-({1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-(1-{[1-(3-clorofenil)-1H-pirrol-3-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-[1-(4-piridin-2-ilbencil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-(1-{[5-(4-clorofenil)-2-furil]metil}piperidin-4-il)acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-[1-({1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-{1-[3-(1H-pirrol-1-il)bencil]piperidin-4-il}acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-[1-(3-piridin-2-ilbencil)piperidin-4-il]acetamida

2-(3-clorofenoxi)-N-(1-{[5-(2,4-diclorofenil)-2-furil]metil}piperidin-4-il)acetamida

2-(3-clorofenoxi)-*N*-[1-({5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-tienil}metil)piperidin-4-il]acetamida
N-(1-{[1-(4-bromofenil)-1*H*-pirrol-3-il]metil}piperidin-4-il)-2-(3-clorofenoxi)acetamida
2-(3-clorofenoxi)-*N*-metil-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-[(3-clorofenil)tio]-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(piridin-3-iloxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-*N*-[1-({1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(3-cianofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(3-fluorofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(3-cianofenoxi)-*N*-[1-({5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-tienil}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(2-clorofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(3-clorofenoxi)-*N*-[1-({5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-furil}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(3-clorofenoxi)-*N*-(1-{[1-(4-cianofenil)-1*H*-pirrol-3-il]metil}piperidin-4-il)acetamida
2-(3-cianofenoxi)-*N*-(1-{[5-(2,4-diclorofenil)-2-furil]metil}piperidin-4-il)acetamida
2-(3-cianofenoxi)-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(3-clorofenoxi)-*N*-(1-{[1-(5-cloropirimidin-2-il)-1*H*-pirrol-3-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

169

166

3-(3-clorofenil)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)
piperidin-4-il]propanamida
(2E)-3-(3-clorofenil)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}
metil)piperidin-4-il]acrilamida
2-(3,5-difluorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}
metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(2,6-diisopropilfenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}
metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(3-isopropilfenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}
metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(2-cianofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-pirrol-3-il}metil)
piperidin-4-il]acetamida
2-(isoquinolin-5-iloxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-
il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(3,4-difluorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}
metil)piperidin-4-il]acetamida
2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-
il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(3-clorofenoxi)-N-[1-({1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirrol-3-il}
metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(bifenil-3-iloxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)
piperidin-4-il]acetamida,
2-(4-clorofenoxi)-2-metil-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-
il}metil)piperidin-4-il]propanamida,
2-(3-clorofenoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)
azetidin-3-il]acetamida
2-(difenilmetoxi)-N-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)
piperidin-4-il]acetamida
2-(3-clorofenoxi)-N-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-
pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
2-(3-clorofenoxi)-N-[(3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-
pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida

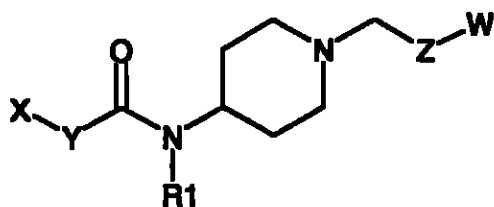
2-(3,4-difluorofenoxi)-N-[1-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il)metil]pirrolidin-3-il]acetamida

2-(3-clorofenossi)-N-{1-[(1-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-1*H*-pirrol-3-il)metil]piperidin-4-il}acetamida

2-(3-clorofenossi)-N-(1-{[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-il]metil}piperidin-4-il)acetamida

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de fórmula la



(Ia)

en donde X representa un grupo arilo o heterocíclico, de 5-10 miembros, seleccionado de pirrolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo o benzimidazolilo,

en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo $CONR^aR^b$ en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C_{1-3} alquilo, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los sustituyentes aromáticos (es decir, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse de manera opcional por fluoro, cloro o ciano,

Y es OCH₂, SCH₂ (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X), CH₂CH₂ ó CH=CH, en donde cada carbono en Y se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos metilo y/o 1 ó 2 fluoro,

R¹ representa H o un grupo C₁₋₄alquilo,

Z representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro,

así como tautómeros, isómeros ópticos y sus racematos así como sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que se excluya 2-(4-clorofenoxi)-N-{1-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il) bencil]piperidin-4-il}acetamida.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual X representa un grupo fenilo o piridilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, Y es OCH₂ ó SCH₂ (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X) CH₂CH₂ ó CH=CH, R¹ es hidrógeno o metilo,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo, W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi,

difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X representa un anillo naftilo o heteroarilo seleccionado de quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, o benzimidazolilo,

en donde cada X se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, halo, un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo C₁₋₄ alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro, un grupo CONR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan un grupo C₁₋₃ alquilo,

Y es OCH₂ ó SCH₂ (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X), CH₂CH₂ ó CH=CH,

R¹ es hidrógeno o metilo,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X representa un grupo fenilo o piridilo sustituido de manera opcional por uno o más halógeno y se sustituye además por un grupo fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo, en donde los sustituyentes (es decir, fenilo, fenoxi, 2-piridilo o 3-piridilo) pueden sustituirse adicionalmente de manera opcional por uno o más fluoro, cloro o ciano,

Y es OCH_2 ó SCH_2 (en dos de los cuales el heteroátomo se conecta a X)
 CH_2CH_2 ó $\text{CH}=\text{CH}$,

R^1 es hidrógeno o metilo,

Z es un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirrolilo en donde cada Z se sustituye de manera opcional por ciano, fluoro, cloro o trifluorometilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 , (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

Z es tienilo, furilo o pirrolilo,

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo,

Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X),

R^1 es hidrógeno,

Z es 2,5-tienilo (donde la posición 2 se conecta al grupo W),

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X), R^1 es hidrógeno,

Z es 2,5-furilo (donde la posición 2 se conecta al grupo W),

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual X representa un grupo fenilo sustituido con uno o más ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, Y es OCH_2 (en el cual el heteroátomo se conecta a X), R^1 es hidrógeno,

Z es 1,3-1H pirrolilo (en el cual el heteroátomo se conecta a W),

W representa un grupo fenilo o heterocíclico seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo en donde cada W se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z es pirrolilo.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z es 1,3-1H pirrolilo (en el cual el heteroátomo se conecta a W).

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual W es fenilo o 2-piridilo, sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: ciano, fluoro, cloro, trifluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometilo.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual Y es OCH₂.

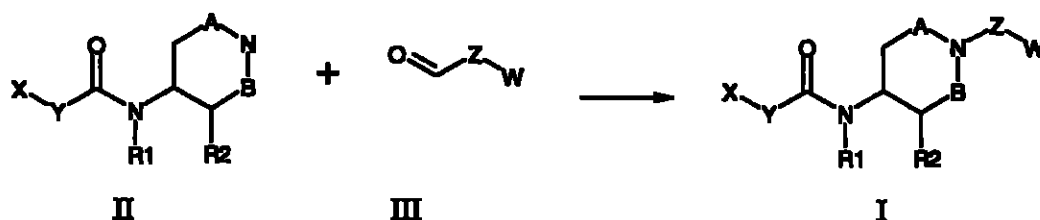
26. Un compuesto de fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para uso como un medicamento.

27. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula Ia, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

28. Uso de un compuesto de fórmula I o fórmula Ia como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades asociadas con obesidad.

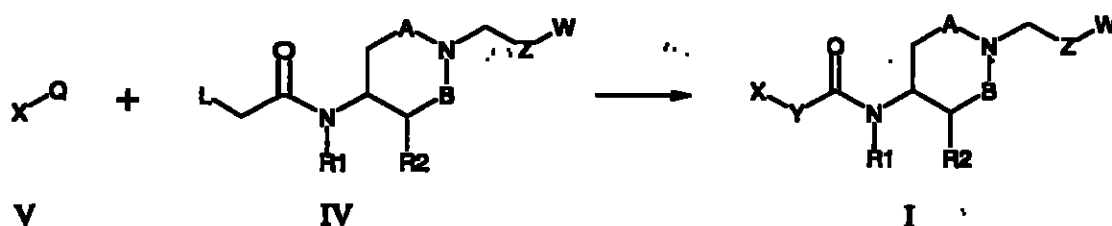
29. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 inclusive para uso en el tratamiento de obesidad.

30. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I o fórmula la que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III



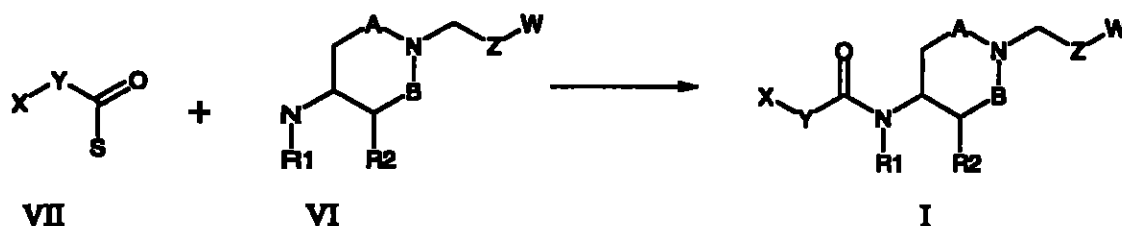
en la cual X, Y, Z, W, A, B, R¹ y R² son como se definen previamente.

31. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I o fórmula la que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V



en la cual X, Q, L, Y, Z, W, A, B, R¹ y R² son como se definen previamente.

32. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I o fórmula la que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII



en la cual X, Y, S, Z, W, A, B, R¹ y R² son como se definen previamente,

33. Los siguientes compuestos de fórmulas II, III, IV y VI, incluidas sus sales, que son útiles como intermedios de síntesis:

2-(3-clorofenoxi)-N-piperidin-4-ilacetamida

2-(3-cianofenoxi)-N-piperidin-4-ilacetamida

2-(3-fluorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida
2-(2-clorofenoxi)-*N*-piperidin-4-ilacetamida
N-piperidin-4-il-2-(piridin-3-iloxi)acetamida
N-piperidin-4-il-2-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]acetamida
2-fenoxi-*N*-piperidin-4-ilacetamida
2-(3-clorofenoxi)-*N*-metil-*N*-piperidin-4-ilacetamida
2-[(3-clorofenil)tio]-*N*-piperidin-4-ilacetamida
1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirrol-3-carbaldehído
1-(5-cloropirimidin-2-il)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído
4-(3-formil-1*H*-pirrol-1-il)benzonitrilo
2-cloro-*N*-[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]acetamida
1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-amina
diclorhidrato
terc-butil[1-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-il}metil)piperidin-4-il]carbamato
1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído
2-(3,4-difluorofenoxi)-*N*-pirrolidin-3-ilacetamida
1-(2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxol-5-il)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído
1-(4-trifluorometanesulfonil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbaldehído.

34. Un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastorno bipolar, ADHD, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia, y enfermedades relacionadas, y trastornos neuronales y trastornos relacionados con el dolor, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 a un paciente necesitado de ello.

35. Un método de tratar obesidad, diabetes tipo II, síndrome metabólico y prevención de diabetes tipo II que comprende administrar una cantidad

farmacológicamente efectiva de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 a un paciente necesitado de ello.

101398-1 WO

1/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No.		
0-2	International Filing Date		
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"		
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request		
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)	
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty		
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)	
0-7	Applicant's or agent's file reference	101398-1 WO	
I	Title of invention	THERAPEUTIC AGENTS	
II	Applicant		
II-1	This person is	applicant only	
II-2	Applicant for	all designated States except US	
II-4	Name	ASTRAZENECA AB	
II-5	Address	151 85 Södertälje Sweden	
II-6	State of nationality	SE	
II-7	State of residence	SE	
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00	
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20	
III-1	Applicant and/or inventor		
III-1-1	This person is	applicant and inventor	
III-1-2	Applicant for	US only	
III-1-4	Name (LAST, First)	BRICKMANN, Kay	
III-1-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden	
III-1-6	State of nationality	DE	
III-1-7	State of residence	SE	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	EGNER, Bryan J.
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	SE
II-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	GIORDANETTO, Fabrizio
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-3-6	State of nationality	IT
III-3-7	State of residence	SE
II-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	INGHARDT, Tord
III-4-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE
II-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	LINUSSON JONSSON, Anna
III-5-5	Address	Umeå University Organic Chemistry 901 87 Umeå Sweden
III-5-6	State of nationality	SE
III-5-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-6-1	This person is	US only
III-6-2	Applicant for	
III-6-4	Name (LAST, First)	PONTÉN, Fritiof
III-6-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-6-6	State of nationality	SE
III-6-7	State of residence	SE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address	Global Intellectual Property 151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	22 March 2004 (22.03.2004)
VI-1-2	Number	0400718-3
VI-1-3	Country	SE
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	12 November 2004 (12.11.2004)
VI-2-2	Number	0402780-1
VI-2-3	Country	SE
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	22 March 2004 (22.03.2004)	
VII-2-2	Number	SE 04/00156	
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purpose of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosure or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	86	-
IX-3	Claims	16	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	108	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 716/05	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1 VI-2	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	ITS Report SE 04/00156	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

101398-1 WO

5/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	<i>Christer Wahlström</i>
X-1-1	Name	ASTRAZENECA
X-1-2	Name of signatory	Christer Wahlström
X-1-3	Capacity	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

274

181

APOSTILLE**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. Pals: Suecia****El presente documento oficial****2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde****3. en su calidad de Notario Público****4. y lleva el timbre/sello de****Notario Público en Estocolmo****Lo cual se certifica****5. en Estocolmo****6. el 2006-10-02****7. por Björn Sandin****Notario Público****8. No 3718****9. Timbre/Sello:****10. Firma:**

ASSIGNMENT

The undersigned,

Kay BRICKMANN, Bryan J. EGNER, Fabrizio
GIORDANETTO, Tord INGhardt, and Fritiof
PONTÉN, all of AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83
Mölndal, Sweden; and
Anna LINUSSON JONSSON, of Umeå University,
Organic Chemistry, SE-901 87 Umeå, Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

N-PIPERIDINE DERIVATES AS CCR3 MODULATORS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

TRASPASO

abajo firmado

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

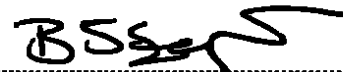
domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.


Kay BRICKMANN


Fabrizio GIORDANETTO


Anna LINUSSON JONSSON


Bryan J. EGNER


Tord INGhardt


Fritiof PONTÉN

La infrascrita Anne-Marie Bonde, Notario Público
de Estocolmo, Suecia, certifica que

KAY BRICKMANN, BRYAN J. EGNER,
FABRIZIO GIORDANETTO, TORD INGhardt,
ANNA LINUSSON JONSSON y FRITIOF PONTÉN

han otorgado y firmado el documento que antecede
Derechos 450:- Estocolmo, 2006-10-02
Coronas De oficio:





144 183

TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN LA APOSTILLA DEL DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN, OTORGADO POR LOS INVENTORES: KAY BRICKMANN, BRYAN J. EGNER, FABRIZIO GIORDANETTO, TORD INGHARDT, FRITIOF PONTEN, ANNA LINUSSON JONSSON, A LA SOCIEDAD ASTRAZENECA AB, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.

BJÖRN SANDIN

NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

-Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de 200

Firma

Nombre
Cargo

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciled in SE-151-3odertalje, Sweden

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands; actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

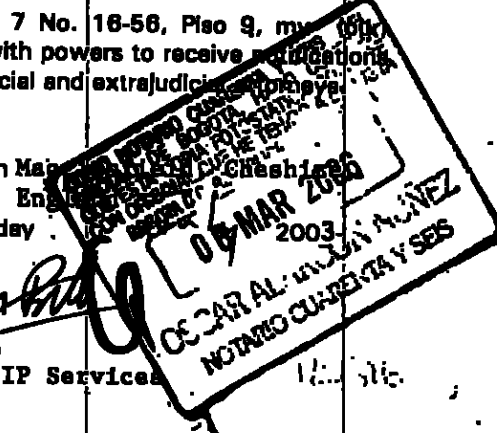
Granted and signed in Map

this

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director, IP Services



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; 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 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 hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(aron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

KEVIN BILLY
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 (she) is the

ATTORNEY
of
ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that 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 purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

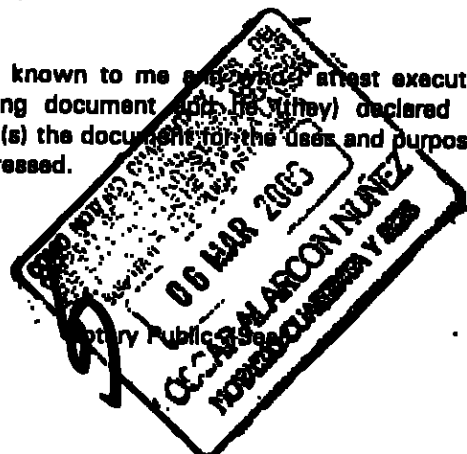
and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who has (they) executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

~~185~~

185

2

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

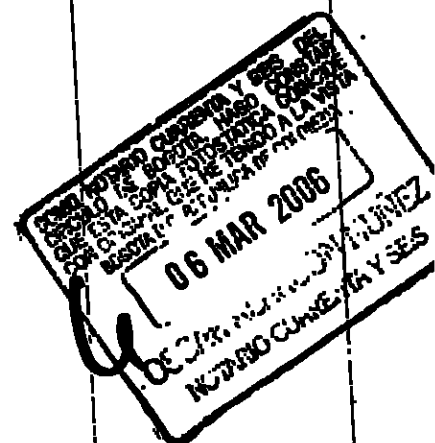
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
Certified/Attesté
6. the/le 17 February 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G348987**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Ireland

J. Ireland



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



186-

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

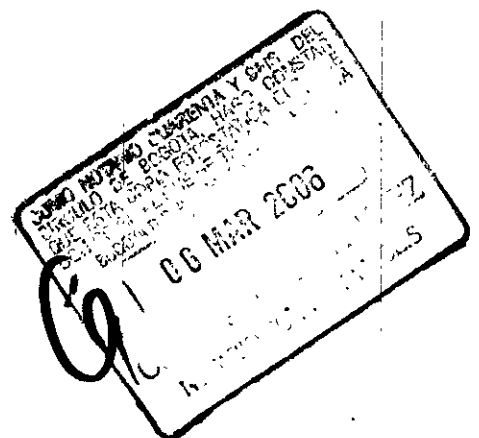
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el **17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.





GAVIRI

1910
187

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial 5562241

Datos de la oficina de registro													
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795					
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.													
Datos del inscrito													
Apellido y nombres completos													
CASTRO DUQUE RAMIRO													
Documento de identificación (Clase y número)					Sexo (en Letras)								
C.C. No. 170322 DE BOGOTA					MASCULINO								
Datos de la defunción													
Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía													
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.													
Fecha de la defunción				Hora		Número de certificado de defunción							
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	3	0	04:10 PM	A-	2094375.
Presunción de muerte													
Lugar que profiere la sentencia													
Fecha de la sentencia													
Documento presentado													
Nombre y cargo del funcionario													
Autorización judicial													
Certificado Médico													
X													
ANDRES DIAZ CAMPOS.													
R. M. No. 79982662													
Datos del denunciante													
Apellido y nombres completos													
EDGAR DAVID REGINO II.													
Documento de identificación (Clase y número)					Firma								
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA					[Firma]								
Primer testigo													
Apellido y nombres completos													
Documento de identificación (Clase y número)													
Firma													
Segundo testigo													
Apellido y nombres completos													
Documento de identificación (Clase y número)													
Firma													
Fecha de inscripción													
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	0	2	Notario y firma del funcionario que inscribe		
BLANCA										[Firma]			
NOTA										[Firma]			
PADRES: ALFON SO CASTRO										ESPACIO PARA NOTAS			
MERCEDES DUQUE.													

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

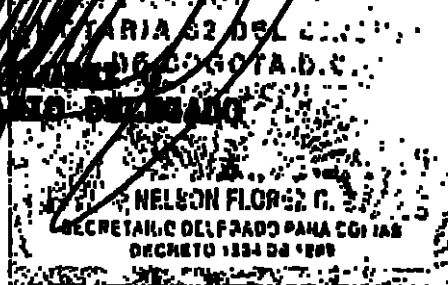
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativa número: 56224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV 2004

SECRETARIO DELEGADO



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

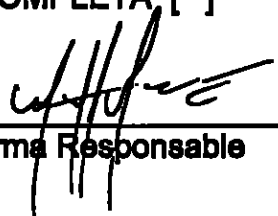
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 20 de oct 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

189

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio ~~192~~

2020
Bogotá D.C.,

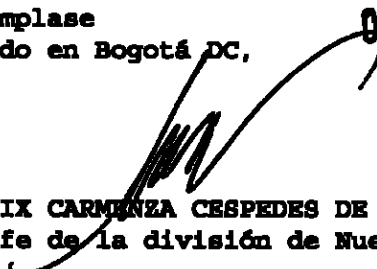
Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	6 106378
	Solicitud internacional	PCT/SE2005/000411
	Fecha inicio fase nacional	22/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2102
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

05 DIC. 2006


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

salvado