



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PET
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07.2733

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE 4-ARILMORFOLIN-3-ONA, SU PREPARACION Y
SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/537 // A61P11/08
A61P11/06

71. SOLICITANTE

SAROFI-AVENTIS

DOMICILIO

75013 PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

12/01/2007.

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-002733-00000-0000

Fea: 2007-01-12 16:09:18 Dep. 2020 NUECREACIONES m

Trá. 11 PATENTE/VE

Ene: 375 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 144

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

 Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

 Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

 Domicilio: 75013 Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 38 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@camyp.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**
IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

 Número **438.019** T.P **31.929**

4

INVENTOR (ES)
(72)

 1. **Xavier EMONDS-ALT**
c/o sanofi-aventis
Patent Department Tri E2/300
20 avenue Raymond Aron
92160 Antony
Francia

 2. **Vincenzo PROIETTO**
c/o sanofi-aventis
Patent Department Tri E2/300
20 avenue Raymond Aron
92160 Antony
Francia

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. **PCT/FR2005/001852**

 Fecha: **20 de julio de 2005**

 Publicación Internacional No. **WO 2006/021654 A1**

 Fecha: **02 de marzo de 2006**

6

Título (54)
DERIVADOS DE 4-ARILMORFOLIN-3-ONA, SU PREPARACION Y SU APLICACION
EN TERAPEUTICA

7

Clasificación Internacional (51) **C07D 413/08**
A61K31/537//A61P11/08
A61P11/06.

8

Prioridad
(33) País de Origen
(32) Fecha
(31) Número de Solicitud

 SI ☒ NO ☐
FR
23 de julio de 2004
0408222

9

Comprobante de pago No.: 07- 1.773
Fecha: 10 de enero de 2007

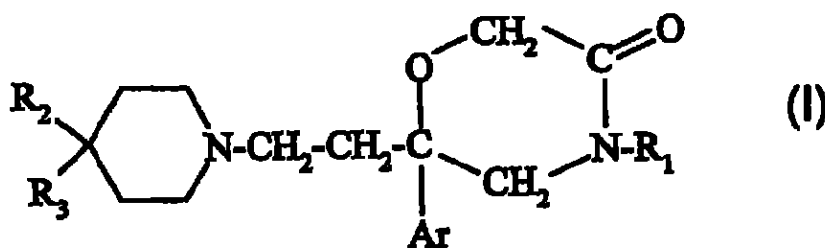
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/021654 A1
2. ☒ **Forma PCT/SA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, S. COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostilla para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFL-AVENTIS

14175
7804

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

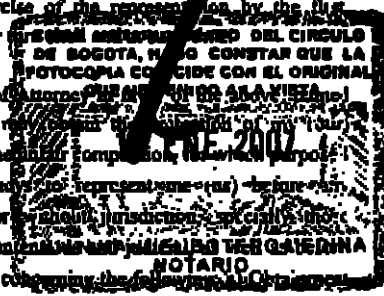
application No. 05.057.645 filed by **EMILIO FERRERO** on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555 y **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, causando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confirmo) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, casacas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555 and **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832, domiciled at Carrera 4° N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall be sufficient.

In addition, we grant a Power of Attorney to the above named attorneys-at-law so that they may represent me (us) before the authorities or persons, with or without jurisdiction, especially the administrative, administrative contencioso-administrativo and judicial Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above manners they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit



promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistat, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Oiven and signed this

en/ra

por/oy

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous.

AROSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par M. KORNIG
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de la SEUDE

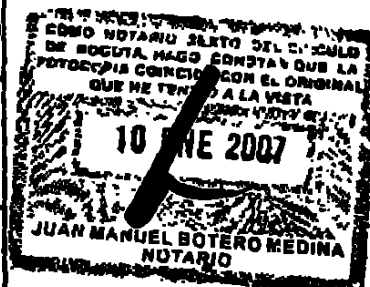
ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

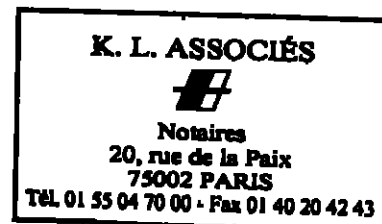
6. - par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - 81902/2005

9. - Sceau Le signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe

De la société sanofi-aventis,

et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)

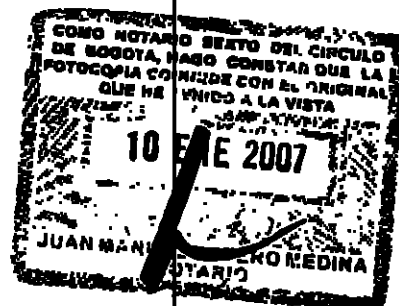


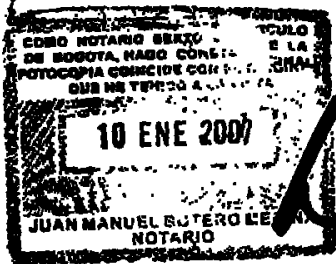
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
2. Le présent acte public
3. a été signé par
4. agissant en qualité de
est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :

Attesté 6. le
10. Signature :



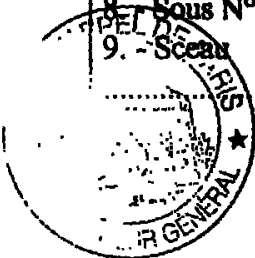


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
- Le présent acte public
2. - a été signé par *M^r KORNIG*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Act. Étude*

ATTESTE **21 JUIN 2005**

5. - à Paris le
7. - Par le Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *91903*
9. - Sceau Le. *[Signature]*



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

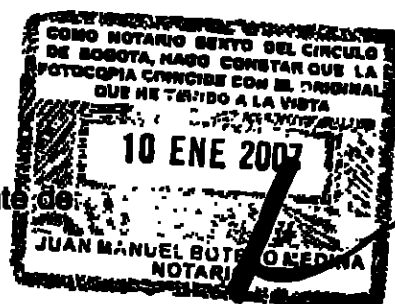
(Firma ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi



es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

8

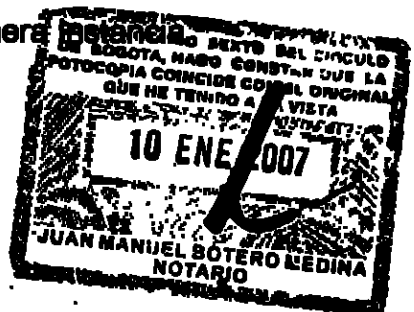
(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, Paris

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.
- 10- Firma: (Ilegible)



ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 DS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Eugenia Sanint
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 110 DEL
DE EL... 30
del Ministerio de Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

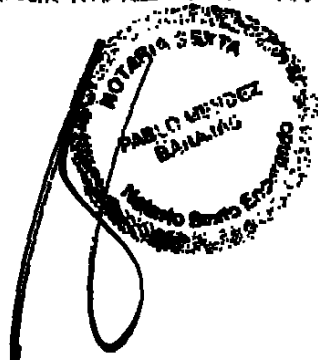
WCO
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Juan Manuel
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JEFF DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR Maria Eugenia Sanin
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
ES/SON AUTENTICAS
SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE VISTO A LA VISTA
ENE 2007
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER

370

T3

9

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-36
BOGOTA, 8 - Colombia

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

EMONDS-ALT Xavier
PROIETTO Vincenzo

domiciliado(s) en: 255 Chemin de Valene,
34980 COMBAILLAUX (France)
~~1 cour de Marie, 34680 Saint Georges D'Orques~~
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)

inventor(es) de la invención: 4-ARYLMORPHOLIN-3-ONE
DERIVADOS, PREPARACION DE LOS MISMOS Y
APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LOS MISMOS.
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos),
sin limitación, a favor de la sociedad

SANOFI AVENTIS

constituída y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la
patente de invención correspondiente en la República de
Colombia.

CESSION

Je (nous), soussigné(s)

EMONDS-ALT Xavier
PROIETTO Vincenzo

domicilié(s) à

255 Chemin de Valène, 34980 COMBAILLAUX (France)
1 cour de Merle, 34680 SAINT GEORGES D'ORQUES
(France)

déclare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s)
inventeur(s) de l'invention:

4-ARYLMORPHOLIN-3-ONE DERIVATIVES,
PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC
APPLICATION THEREOF

déclare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation
au profit de la société

Sanofi Aventis

une société constituée et existant selon les lois de France

domiciliée à 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Tous les droits inhérents à cette invention et que cette
société est autorisée à solliciter en son nom le brevet
correspondant en République de Colombie.

Dado y firmado hoy/ Fait et signé le 20 Novembre 2006

en/à Antony

Firma

Signature

EMONDS-ALT Xavier

PROIETTO Vincenzo

CAVELIER ABOGADOS
WPP0DE01-370

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Xavier EMONDS-ALT
et Monsieur Vincenzo PROIETTO
apposées sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. POHHERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

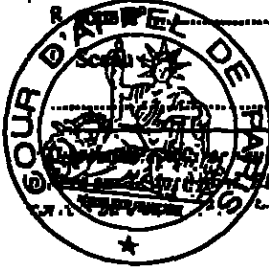
Attesté

5. à Paris

6. le 21/12/2006

7. par le Procureur général près la Cour d'appel d'Paris

159193



10. Signature :

François HARGOIS

Le Procureur général près la Cour d'appel de Paris certifie l'authenticité de la signature, du sceau et du contenu du document.

10
10

TRADUCCION OFICIAL NO.002/2007-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

CESION

NOSOTROS, ABAJO FIRMANTES:

EMONDS-ALT XAVIER

PROIETTO VINCENZO

Domiciliados en

255 Chemin de Valene, 34980 COMBAILLAUX, FRANCIA

1 cour de Merle, 34680 SAINT GEORGES D'ORQUES, FRANCIA

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

**4-ARILMORFOLIN-3-UNO DERIVADOS, PREPARACION DE LOS
MISMOS Y APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LOS MISMOS**

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de

SANOFI AVENTIS

**Una Sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA,
domiciliada en 174 Avenue de France, 75013, París, Francia.**

**Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda
facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en
la República de Colombia.**

DADO Y FIRMADO EL 20 DE NOVIEMBRE DE 2006 EN ANTONY

FIRMADO: EMONDS-ALT XAVIER

FIRMADO: PROIETTO VINCENZO

**EL SUSCRITO ABOGADO Hervé POMMERY, Notario de París, certifica
materialmente las firmas de los señores XAVIER EMONDS-ALT Y VINCENZO
PROIETTO, puestas en este documento. Esta certificación no conlleva ninguna
verificación acerca de la exactitud de los hechos y actos mencionados en el
presente documento.**

FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO



APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA ,

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: ABOGADO POMMERY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARIS
6. EL: 1° DE DICIEMBRE DE 2006
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE
PARIS
8. BAJO EL NO.: **159193**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: FRANCOIS HARGOUS

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



CCXX NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTIAGO DE
LOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Helena Uribe de Lemaitre
CONCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTIAGO DE CHILE, 10-3-ENE-2002

NOTARIA
SANTIAGO DE CHILE
PASLO MENDEZ
BARAJAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 MAR 3 12:27
INSTITUCIONES
CENTRO DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
505740
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 mars 2006 (02.03.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/021654 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 413/06 (2006.01) C07D 265/18 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/537 (2006.01)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001852

(22) Date de dépôt international : 20 juillet 2005 (20.07.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0408222 23 juillet 2004 (23.07.2004) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
EMONDS-ALT, Xavier [FR/FR]; 255, chemin de
Valène, F-34980 Combaillaux (FR). PROIETTO,
Vincenzo [IT/FR]; 1, Cour de Merle, F-34680
Saint-Georges-d'Orques (FR).

Publiée :

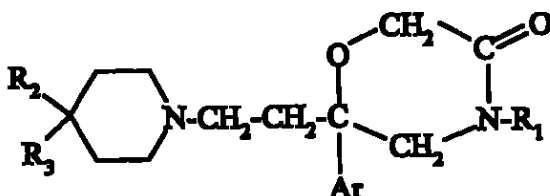
— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(74) Mandataire : KUGEL, Dominique; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: 4-ARYLMORPHOLIN-3-ONE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 4-ARYLMORPHOLIN-3-ONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEU-
TIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of
formula (I) wherein: Ar represents a mono- or disubsti-
tuted phenyl; R₁ represents an unsubstituted or substi-
tuted phenyl; R₂ represents a pyridyl, an unsubstituted or
substituted phenyl, an unsubstituted or substituted ben-
zyl on the phenyl; R₃ may moreover represent a hetero-
cyclic radical; R₃ represents different values. The inven-
tion also concerns a method for preparing said deriva-
tives and their therapeutic use.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) dans laquelle : - Ar représente un phényle mono-
ou disubstitué ; - R₁ représente un phényle non substitué ou substitué ; - R₂ représente : . un pyridyle ; . un phényle non substitué
ou substitué ; . un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle ; - R₃ peut de plus représenter : un radical hétérocyclique ; - R₃
représente différentes valeurs. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2006/021654 A1

13

DERIVES DE 4-ARYLMORPHOLIN-3-ONE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

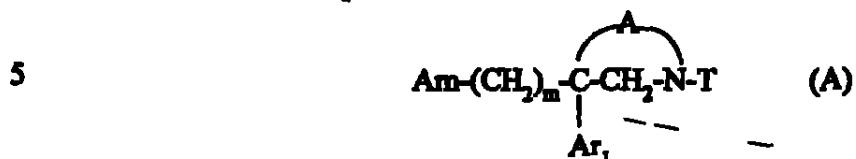
La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de 4-arylmorpholin-3-one, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés selon la présente invention présentent une très forte affinité pour les récepteurs NK₂ humains de la neurokinine A.

La neurokinine A (NKA) appartient à un groupe de neuropeptides appelés tachykinines ou neurokinines qui inclut la substance P (SP) et la neurokinine B (NKB). Les effets biologiques de la neurokinine A ainsi que des autres tachykinines sont médiés par des récepteurs spécifiques de la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux G protéines qui sont nommés NK₁, NK₂ et NK₃. Le récepteur NK₂ aux tachykinines fixe la neurokinine A tandis que les récepteurs NK₁ et NK₃ fixent respectivement la substance P et la neurokinine B (Pennefather J.N. et al., Life Sci., 2004, 74, 1445-1463). Les récepteurs NK₂ aux tachykinines sont très largement exprimés dans le système nerveux périphérique, où ils médient la large variété d'effets produits par la neurokinine A, spécialement et de manière non limitative dans le système respiratoire (bronchoconstriction, toux, inflammation, hyperactivité bronchique,...) (Joos G.F., Handb. Exp. Pharm., 2004, 164, 491-510 ; Advenier C. et al., Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906), gastrointestinal (inflammation, infection, motricité, douleur, ...) (Holzer P., Handb. Exp. Pharm., 2004, 164, 511-558) et urinaire (hyperactivité vésicale, inflammation, infection, ...) (Kiss S. et al., Neurosci. Lett., 2001, 313, 57-60 ; Warner F.J. et al., Eur. J. Pharmacol., 2002, 438, 171-177). Le récepteur NK₂ aux tachykinines est également exprimé dans le cerveau (Hagan R.M. et al., Regul. Pept., 1993, 46, 9-19 ; Steinberg R. et al., Eur. J. Neurosci., 1998, 10, 2337-2345 ; Bensaid M. et al., Neurosci. Lett., 2001, 303, 25-28 ; Saffroy M. et al., J. Neurochem., 2001, 79, 985-996 ; Saffroy M. et al., Neuroscience, 2003, 116, 761-773) et la moelle épinière (Yashpal K. et al., Brain Res., 1990, 506, 59-266) où il médie les effets centraux de la neurokinine A.

A titre d'exemples, de nombreuses données expérimentales montrent que le blocage du récepteur NK₂ aux tachykinines par un antagoniste peut être un traitement de la dépression majeure (Emonds-Alt, Handb. Exp. Pharm., 2004, 219-244) ainsi que des troubles fonctionnels et douloureux gastrointestinaux tels que le syndrome du colon irritable (IBS) (Emonds-Alt, Handb. Exp. Pharm., 2004, 219-244 ; Lecci A. et al., Br. J. Pharmacol., 2004, 141, 1249-1263).

De nombreux brevets ou demandes de brevet décrivent des composés actifs sur les récepteurs des tachykinines. Ainsi la demande internationale WO 96/23787 concerne les composés de formule :

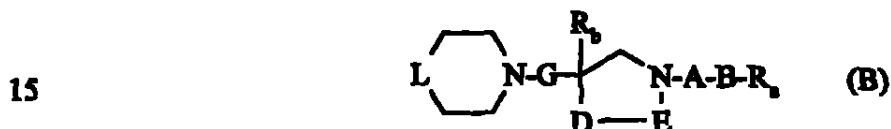


dans laquelle notamment :

- 10
- A peut représenter le radical bivalent $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$;
 - Am, m, Ar₁ et T ont différentes valeurs.

Les composés (A) présentent une affinité pour les récepteurs NK₁, NK₂ ou NK₃ des tachykinines en général.

La demande de brevet EP-A-0 776 893 concerne les composés de formule :



dans laquelle notamment :

- 20
- D-E peut représenter un radical bivalent $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
 - L, G, E, A, B, R_a et R_b ont différentes valeurs.

Les composés (B) sont des antagonistes à la fois des récepteurs NK₁ et des récepteurs NK₂ des tachykinines.

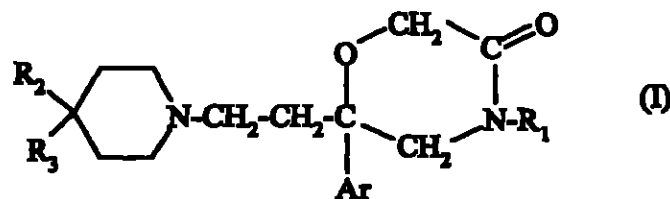
La demande WO 00/34274 concerne des dérivés de cyclohexylpipéridine qui sont des antagonistes à la fois des récepteurs NK₁ de la substance P et des récepteurs NK₂ de la neurokinine A.

25 La demande WO 02/094821 concerne des dérivés de morpholine qui sont des antagonistes à la fois des récepteurs NK₂ humains et des récepteurs NK₃ humains des tachykinines.

30 On a maintenant trouvé de nouveaux composés qui présentent une très forte affinité pour les récepteurs NK₂ humains de la neurokinine A et qui sont des antagonistes desdits récepteurs.

De plus, les composés selon la présente invention présentent une bonne biodisponibilité lorsqu'ils sont administrés par la voie orale et passent la barrière hématoencéphalique.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₂ représente :
 - . un pyridyle ;
 - . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;
 - . un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;
- R₂ peut de plus représenter :
 - . un radical hétérocyclique choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine lorsque R₃ représente un cyano ou un groupe -CONR₁₁R₁₂ ;
- R₃ représente un groupe choisi parmi :
 - (1) un atome d'hydrogène ;
 - (2) (C₁-C₄)alkyle ;
 - (3) (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;
 - (4) cyano ;
 - (5) -(CH₂)_q-OH ;
 - (6) -(CH₂)_q-O-(C₁-C₄)alkyle ;
 - (7) -(CH₂)_q-O-CO-R₄ ;
 - (8) -(CH₂)_q-O-CO-NH-(C₁-C₄)alkyle ;
 - (9) -NR₅R₆ ;
 - (10) -(CH₂)_q-NR₇COR₈ ;
 - (11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₉ ;
 - (12) -(CH₂)_q-NR₇SO₂R₁₀ ;

(13) $-(CH_2)_q-NR_7CONR_{11}R_{12}$;

(14) $-CH_2NR_{13}R_{14}$;

(15) $-CH_2-CH_2NR_{13}R_{14}$;

(16) $-COOH$;

5 (17) $-COO-(C_1-C_4)alkyle$;

(18) $-CONR_{11}R_{12}$;

(19) $-CH_2-COOH$;

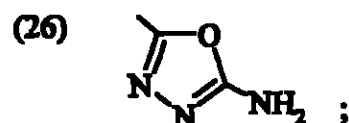
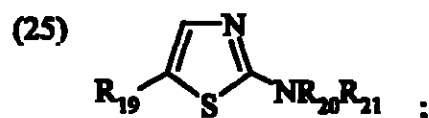
(20) $-CH_2-COO-(C_1-C_4)alkyle$;

(21) $-CH_2-CONR_{11}R_{12}$;

10 (22) $-O-CH_2CH_2OR_{15}$;

(23) $-NR_7COCOR_{16}$;

(24) $-CONR_7-NR_{17}R_{18}$;



20 - q est 0, 1 ou 2 ;

- R₄ représente un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;

25 - R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₆ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou R₅ et R₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la piperidine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

30 - R₈ représente un atome d'hydrogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un vinyle ; un phényle ; un benzyle ; un pyridyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;

- ou R₇ et R₈ ensemble représentent un groupe $-(CH_2)_p-$;

- p est 3 ou 4 ;

35 - R₉ représente un (C₁-C₄)alkyle ou un phényle ;

- ou R₇ et R₉ ensemble représentent un groupe $-(CH_2)_n-$;

- n est 2 ou 3 ;

- R₁₀ représente un (C₁-C₄)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₄)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₄)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₁₁ et R₁₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₁₂ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou R₁₁ et R₁₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- ou R₇ et R₁₂ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_m ;
- m est 2 ou 3 ;
- R₁₃ et R₁₄ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₁₄ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- R₁₅ représente un atome d'hydrogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;
- R₁₆ représente un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₁₇ et R₁₈ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- ou bien R₁₇ et R₁₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine ;
- R₁₉ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₂₀ et R₂₁ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₂₁ peut de plus représenter un formyle ou un (C₁-C₄)alkylcarbonyle.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Par atome d'halogène on entend un atome de brome, de chlore, de fluor ou d'iode.

Par (C₁-C₄)alkyle, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié de un à quatre atomes de carbone, tel que le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle.

Par (C₁-C₄)alcoxy on entend un radical alcoxy linéaire ou ramifié de un à quatre atomes de carbone, tel que le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy.

Par (C₃-C₇)cycloalkyle on entend un groupe alkyle cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, tel que le groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle.

Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, un premier groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- Ar représente un phényle disubstitué par un atome d'halogène ;
- et/ou R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome d'halogène ;
- et/ou R₂ représente :
 - . un pyridyle ;
 - . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;
 - . R₂ peut de plus représenter un radical hétérocyclique choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazétidine lorsque R₃ représente un groupe -CONR₁₁R₁₂ ;
- et/ou R₃ représente un groupe choisi parmi :
 - (5) -(CH₂)_q-OH dans lequel q est 0 ;
 - (10) -(CH₂)_q-NR₇COR₈ dans lequel q est 0 ;
 - (11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₉ dans lequel q est 0 ;
 - (18) -CONR₁₁R₁₂ ;

16

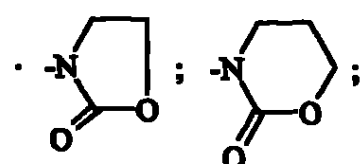
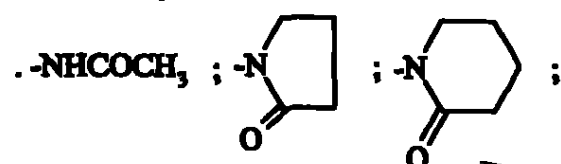
- R₇, R₈, R₉, R₁₁ et R₁₂ étant tel que défini pour un composé de formule (I) ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

Parmi les composés de ce dernier groupe, on peut citer les composés de formule (I) pour lesquels :

- 5 - Ar représente un phényle disubstitué par un atome d'halogène ;
- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome d'halogène ;
- R₂ représente :
10 . un pyridyle ;
10 . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;
15 . R₂ peut de plus représenter un radical hétérocyclique choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazétidine lorsque R₃ représente un groupe -CONR₁₁R₁₂ ;
- R₃ représente un groupe choisi parmi :
(5) -(CH₂)_q-OH dans lequel q est 0 ;
(10) -(CH₂)_q-NR₇COR₈ dans lequel q est 0 ;
20 (11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₉ dans lequel q est 0 ;
(18) -CONR₁₁R₁₂ ;
- R₇, R₈, R₉, R₁₁ et R₁₂ étant tel que défini pour un composé de formule (I) ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
Parmi ces derniers composés, on peut citer les composés de formule (I) pour
25 lesquels :
- Ar représente un 3,4-dichlorophényle ou un 3,4-difluorophényle ;
- R₁ représente un phényle, un 4-chlorophényle, un 4-fluorophényle, un 3,4-difluorophényle ;
- R₂ représente :
30 . un pyridin-2-yle ;
30 . un phényle, un 4-chlorophényle, un 3-fluorophényle, un 4-fluorophényle, un 3,4-difluorophényle, un 3-méthylphényle, un 3,4-diméthylphényle, un 4-méthoxyphényle, un 3-(trifluorométhyl)phényle, un 4-(trifluorométhyl)phényle, un 4-(trifluorométhoxy)phényle ;
35 . R₂ peut de plus représenter un pipéridin-1-yle lorsque R₃ représente un groupe -CONH₂ ou un groupe -CON(CH₃)₂ ;

- R₃ représente un groupe choisi parmi :

. un hydroxy ;



à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(4-méthoxyphényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3-fluorophényl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;

- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3,4-difluorophényl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;

- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(4-méthylphényl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;

- 1'-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4'-(4-méthylphényl)-1-4'-bipipéridin-2-one, isomère dextrogyre ;
- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3-méthylphényl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 5 - 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3-fluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(4-fluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3,4-diméthylphényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 10 - 3-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-one, isomère dextrogyre ;
- 3-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-one, isomère dextrogyre ;
- 15 - 3-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-one, isomère dextrogyre ;
- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 1'-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide, isomère dextrogyre ;
- 20 - 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3,4-difluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- N-[1-[2-[2-(3,4-difluorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;
- 25 - N-[1-[2-[2-(3,4-difluorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(4-(trifluorométhyl)phényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;
- 1'-[2-[2-(3,4-difluorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide, isomère dextrogyre ;
- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3-(trifluorométhyl)phényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;
- 30 - 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(hydroxy-4-pyridin-2-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- N-[1-[2-[4-(4-chlorophényl)-2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]acétamide ;
- 35 - 4-(4-chlorophényl)-6-[2-[4-(4-chlorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-6-(3,4-dichlorophényl)morpholin-3-one ;

- 1'-[2-[4-(4-chlorophényl)-2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-N,N-diméthyl-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-fluorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]acétamide ;

5 - N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-fluorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide ;

- 1'-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-fluorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-N,N-diméthyl-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide ;

10 - N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(3,4-difluorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]acétamide ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

Le composé suivant :

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

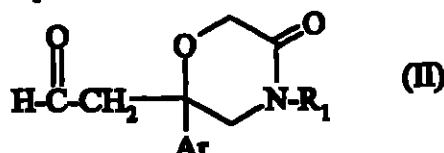
15 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat est préféré.

Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur Pg un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse.
20 Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans "Protective Group in Organic Synthesis", Green et al., 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 1991.

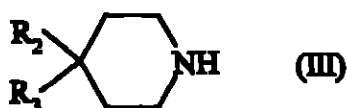
On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors
25 d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans "Advanced in
30 Organic Chemistry", J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle Ar et R₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un composé de formule :



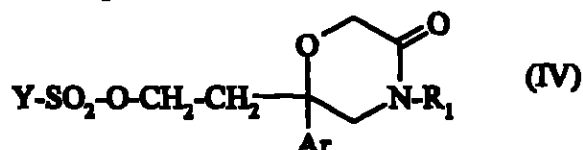
dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis pour un composé de formule (I), en présence d'un acide, dans un solvant, puis on réduit le sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur.

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition à un acide.

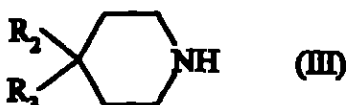
La réaction s'effectue en présence d'un acide tel que l'acide acétique, dans un solvant tel que le méthanol ou le dichlorométhane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, et forme *in-situ* une imine intermédiaire qui est réduite chimiquement en utilisant, par exemple, le cyanoborohydrure de sodium ou le triacétoxyborohydrure de sodium ou catalytiquement en utilisant l'hydrogène et un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou le nickel de Raney®.

Selon une variante du procédé :

on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle Ar et R₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I), et Y représente un groupe méthyle, phényle, toyle ou trifluorométhyle, avec un composé de formule :



dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis pour un composé de formule (I).

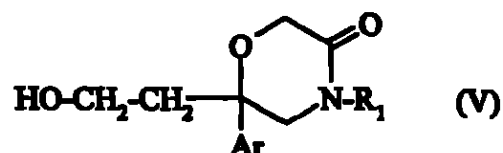
Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition à un acide.

La réaction s'effectue dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le dichlorométhane, le toluène ou le propan-2-ol et en présence ou en l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que le

carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium. En l'absence de base, la réaction s'effectue en utilisant un excès du composé de formule (III) et en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium ou l'iodure de sodium. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

Le composé de formule (I) ainsi obtenu peut être ultérieurement séparé du milieu réactionnel et purifié selon les méthodes classiques, par exemple, par cristallisation ou chromatographie.

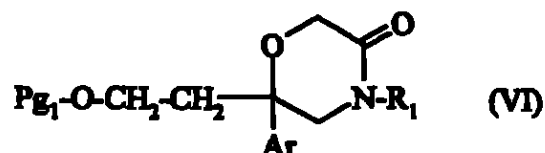
Les composés de formule (II) se préparent par oxydation des composés de formule :



dans laquelle A_r et R_1 sont tels que définis pour un composé de formule (I).

La réaction d'oxydation s'effectue en utilisant par exemple le chlorure d'oxalyle, le diméthylsulfoxyde et la triéthylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre -78°C et la température ambiante.

Les composés de formule (V) se préparent par déprotection des composés de formule :



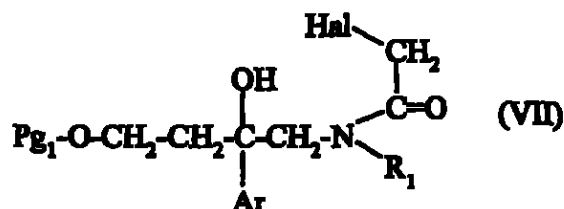
dans laquelle Ar et R₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Pg₁ représente un groupe O-protecteur classique tel que, par exemple le tétrahydropyran-2-yle, le benzoyle ou un (C₁-C₄)alkylcarbonyle.

La déprotection s'effectue selon les méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque Pg₁ représente un groupe tétrahydropyran-2-yle, la déprotection s'effectue par hydrolyse acide en utilisant l'acide chlorhydrique dans un solvant tel que l'éther, le méthanol ou le mélange de ces solvants, ou en utilisant le *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans un solvant tel que le méthanol ou encore, en utilisant une résine Amberlyst® dans un solvant tel que le méthanol. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. Lorsque Pg₁ représente un groupe benzoyle ou un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, la déprotection s'effectue par hydrolyse en milieu alcalin en utilisant par exemple un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium.

C₄alkylcarbonyle, la déprotection s'effectue par hydrolyse en milieu alcalin en utilisant par exemple un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium.

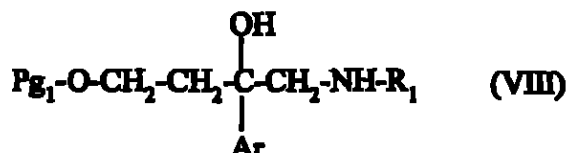
l'hydroxyde de potassium ou l'hydroxyde de lithium, dans un solvant tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, le dioxane ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (VI) se préparent par cyclisation des composés de formule :



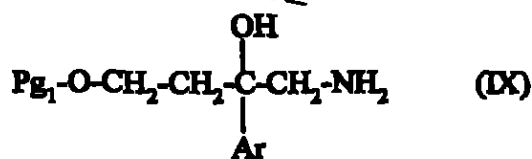
dans laquelle Ar et R₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I), Pg₁ est tel que défini pour un composé de formule (VI) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome. La réaction de cyclisation s'effectue en présence d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane et à une température comprise entre -60°C et la température ambiante.

Les composés de formule (VII) se préparent par réaction d'un composé de formule :

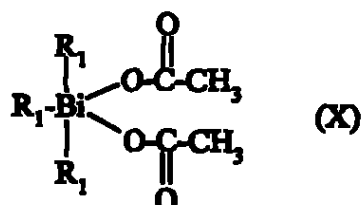


dans laquelle Ar et R₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I), et Pg₁ est tel que défini pour un composé de formule (VI), avec un composé de formule Hal'-CO-CH₂-Hal dans laquelle Hal et Hal' représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine. La réaction s'effectue dans un solvant tel que le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, le tétrahydrofurane, le dioxane ou le N,N-diméthylformamide, à une température comprise entre -70°C et la température ambiante.

Les composés de formule (VIII) se préparent par réaction des composés de formule :



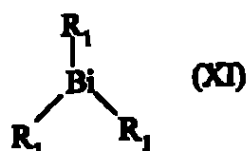
dans laquelle Ar est tel que défini pour un composé de formule (I) et Pg₁ est tel que défini pour un composé de formule (VI), avec un composé de formule :



dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I), en présence de dipivaloate de cuivre (II) selon les méthodes d'arylation d'amine décrites dans Tetrahedron, 1997, 53 (12), 4137-4144 ; Tetrahedron Letters, 1996, 37 (19), 3295-3298 ; Tetrahedron, 1998, 54, 4313-4318.

Les composés de formule (IX) sont connus et se préparent selon les méthodes décrites dans WO 96/23787 ou dans WO 00/58292.

Les composés de formule (X) se préparent à partir de triarylbismuthane de formule :



dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) selon des méthodes connues telles que celles décrites dans Synthetic Communications, 1996, 26 (24), 4569-4575 ou dans la littérature précédemment citée pour la réaction d'arylation.

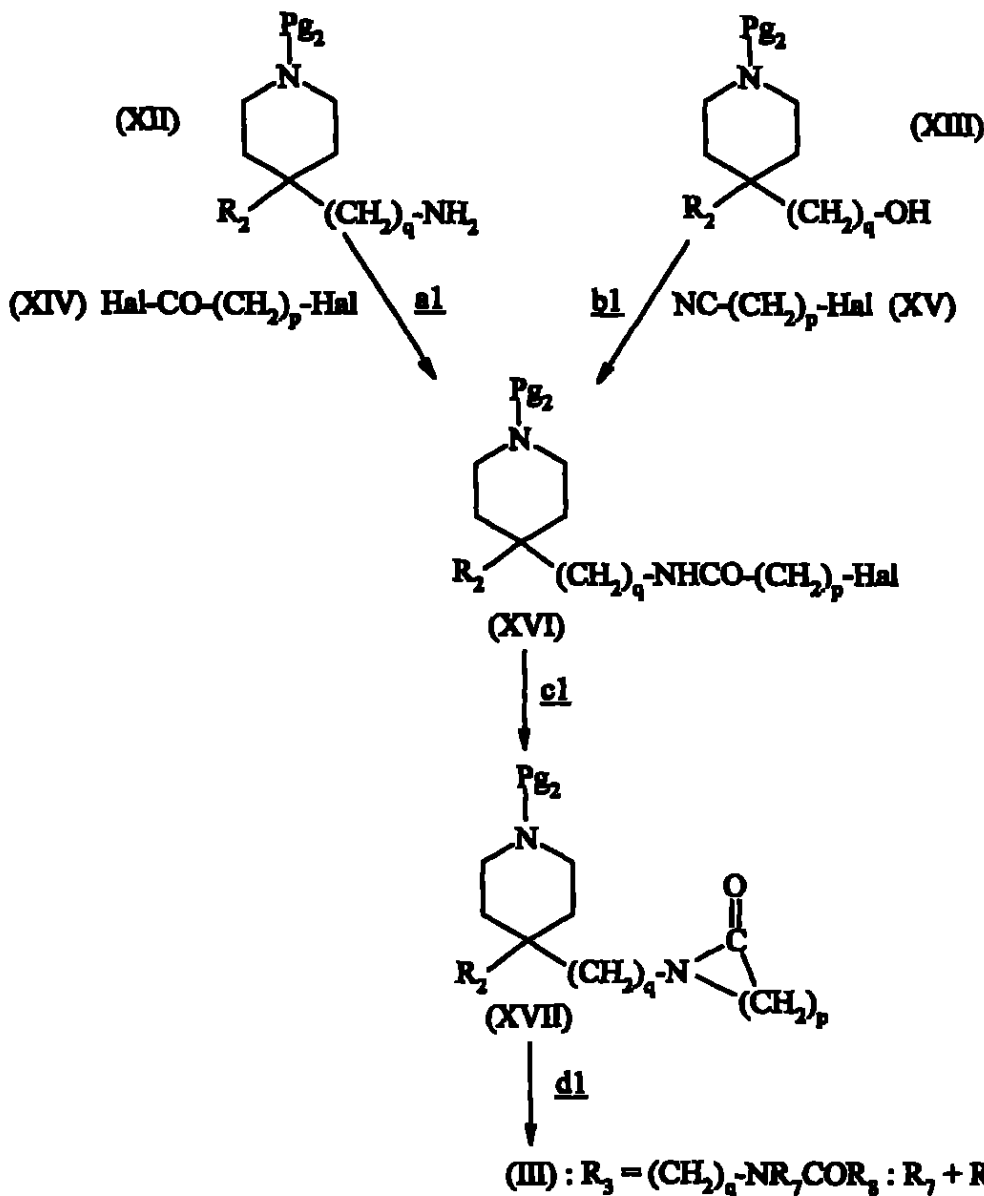
Les composés de formule (XI) sont commerciaux ou se préparent selon les méthodes décrites dans Synthetic Communications, 1996, 26 (24), 4569-4575.

Les composés de formule (III) sont connus ou se préparent selon des méthodes connues telles que celles décrivent dans EP-0 428 434, EP-0 512 901, EP-0 515 240, WO 96/23787, WO 02/094821 et WO 03/104225.

Les composés de formule (III) sont généralement préparés sous forme protégée sur l'atome d'azote de la pipéridine ; après une étape de déprotection, on obtient les composés de formule (III) attendus.

De façon particulière on prépare les composés de formule (III) dans laquelle R_3 représente un groupe $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}_7\text{COR}_8$ dans lequel R_7 et R_8 ensemble représentent un groupe $-(\text{CH}_2)_p\text{-}$ selon le SCHEMA I ci-après, dans lequel Pg_2 représente un groupe N-protecteur tel qu'un benzyle, un benzyloxycarbonyle ou un *tert*-butyloxycarbonyle, Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore et R_2 , q et p étant tels que définis pour un composé de formule (I).

SCHEMA I



A l'étape a1 du SCHEMA I on fait réagir un composé de formule (XII) avec un composé de formule (XIV) en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que l'acétonitrile ou le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante pour obtenir un composé de formule (XVI).

On peut également obtenir un composé de formule (XVI) par réaction, à l'étape b1, d'un composé de formule (XIII) avec un composé de formule (XV), en présence d'un acide fort tel que l'acide sulfurique, sans solvant et à une température comprise entre 0 et 5°C.

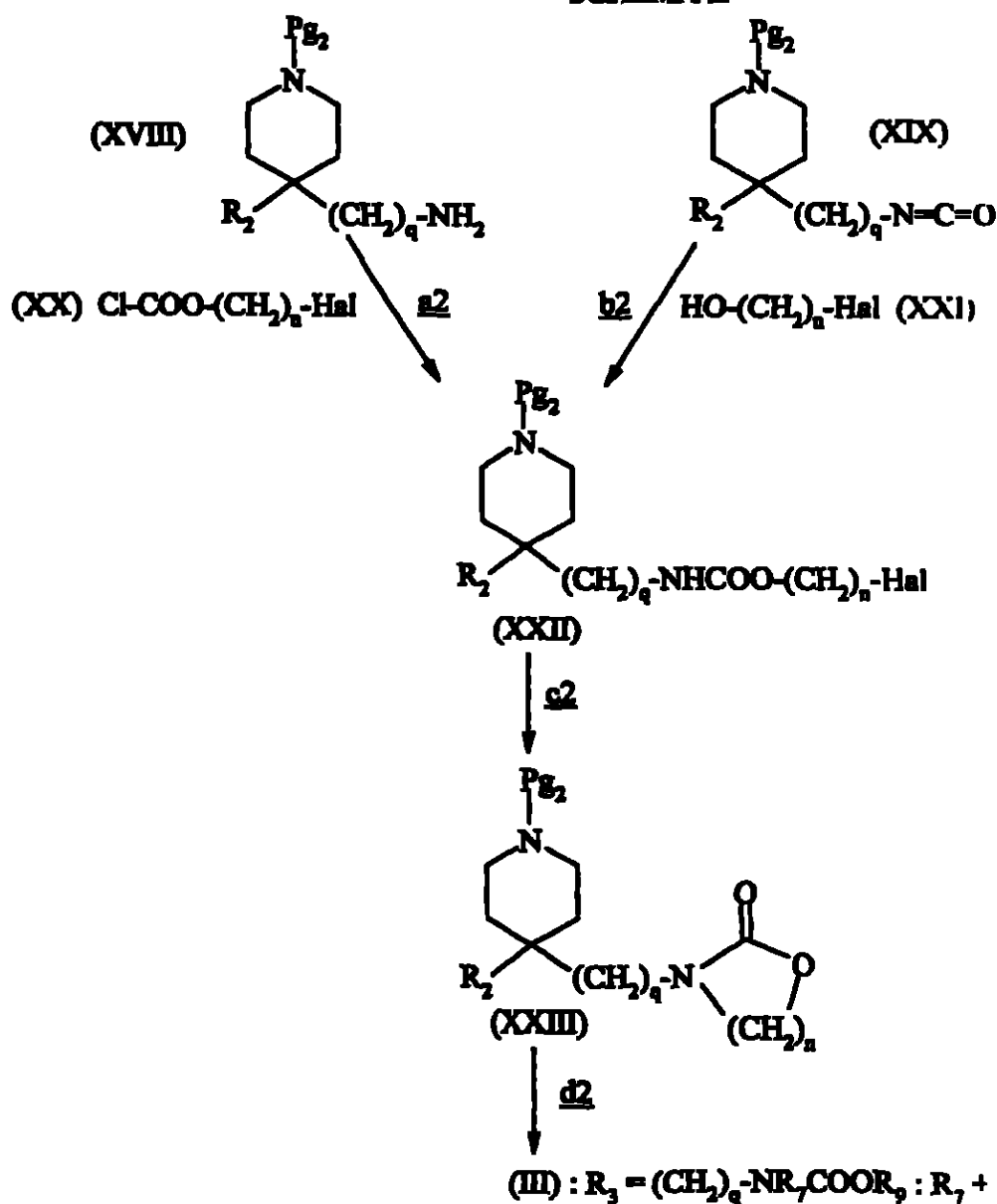
La cyclisation, à l'étape c1, du composé de formule (XVI) pour donner le composé de formule (XVII), s'effectue en présence d'une base telle que l'hydruire de

sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et 60°C.

Le composé de formule (XVII) est déprotégé à l'étape d1 selon les méthodes connues pour donner les composés de formule (III) attendus.

On prépare les composés de formule (III) dans laquelle R_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_7COOR_9$ dans lequel R_7 et R_9 ensemble représentent un groupe $-(CH_2)_n$ selon le SCHEMA II ci-après, dans lequel Pg_2 représente un groupe N-protecteur tel que défini précédemment, Hal représente un atome d'halogène de préférence le chlore et R_2 , q et n étant tels que définis pour un composé de formule (I).

SCHEMA II



21

A l'étape a2 du SCHEMA II, on fait réagir un composé de formule (XVIII) avec un composé de formule (XX), en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pour obtenir un composé de formule (XXII).

On peut également obtenir un composé de formule (XXII) par réaction, à l'étape b2, d'un composé de formule (XIX) avec un composé de formule (XXI), dans un solvant tel que le 1,2-dichloroéthane et à la température de reflux du solvant.

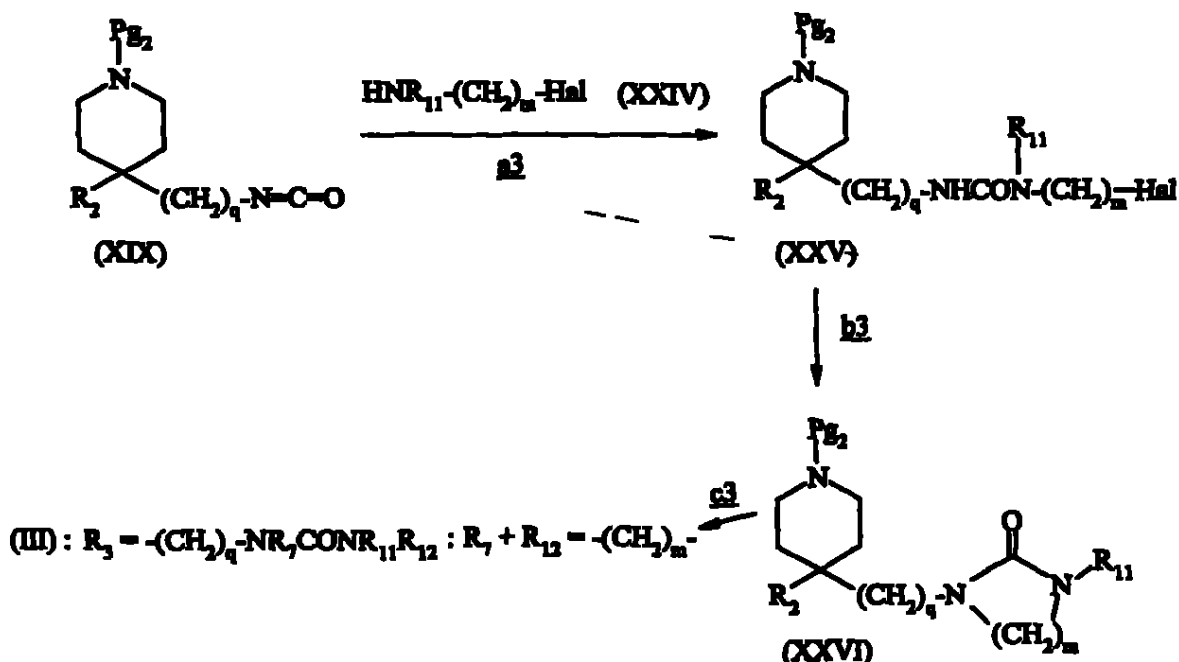
Le composé de formule (XIX) s'obtient par action de l'azidure de sodium sur le chlorure d'acide correspondant selon la méthode décrite dans Organic Syntheses, 51, 48-52.

La cyclisation, à l'étape c2, du composé de formule (XXII) pour donner le composé de formule (XXIII) s'effectue en présence d'une base telle que l'hydru de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et 60°C.

Le composé de formule (XXIII) est déprotégé à l'étape d2 selon les méthodes classiques pour donner le composé de formule (III) attendu.

On prépare les composés de formule (III) dans laquelle R_3 représente un groupe $-(CH_2)_q-NR_7CONR_{11}R_{12}$ dans lequel R_7 et R_{12} ensemble représentent un groupe $-(CH_2)_m-$ selon le SCHEMA III ci-après dans lequel Pg_2 représente un groupe N-protecteur tel que défini précédemment, Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore et R_2 , q et m étant tels que définis pour un composé de formule (I).

SCHEMA III



A l'étape $a3$ du SCHEMA III, on fait réagir un composé de formule (XIX) avec un composé de formule (XXIV) dans un solvant tel que le 1,2-dichloroéthane et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

La cyclisation, à l'étape $b3$, du composé de formule (XXV) pour donner le composé de formule (XXVI) s'effectue en présence d'une base telle que l'hydruide de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et 60°C.

Le composé de formule (XXVI) est déprotégé à l'étape $c3$ selon les méthodes classiques pour donner le composé de formule (III) attendu.

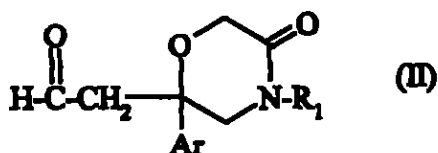
Les composés de formule (IV) se préparent par réaction d'un composé de formule (V) avec un composé de formule :



dans laquelle Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la pyridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le toluène, et à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du solvant.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (II), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) et certains composés de formule (III). Ces composés sont utiles comme intermédiaire de synthèse des composés de formule (I). Ainsi, l'invention a pour objet des composés de formule :

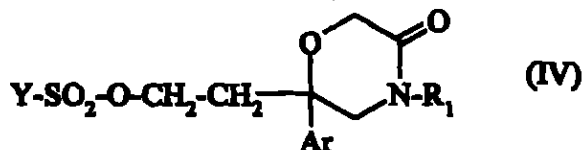
22



dans laquelle :

- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

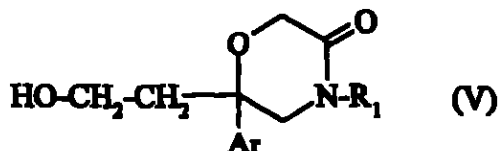
L'invention a aussi pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle ;
- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

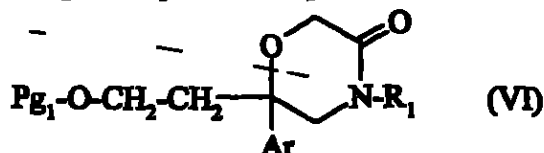
L'invention a aussi pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

L'invention a aussi pour objet des composés de formule :

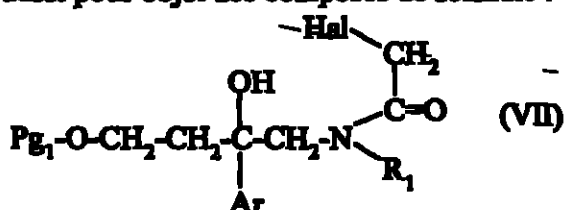


dans laquelle :

- Pg₁ représente un radical tétrahydropyran-2-yle, benzoyle ou (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;

- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

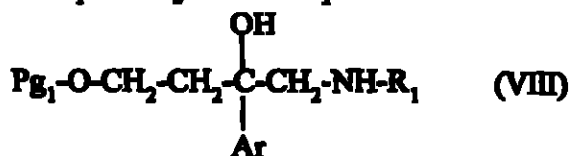
L'invention a aussi pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- Hal représente un atome de chlore ou de brome ;
- Pg₁ représente un radical tétrahydropyran-2-yle, benzoyle ou (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;
- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

L'invention a aussi pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- Pg₁ représente un radical tétrahydropyran-2-yle, benzoyle ou (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;
- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

L'invention a aussi pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- R₂ représente :
un pyridyle ;

un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;

un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;

- R₃ représente un groupe :

(11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₉ ;

- q est 0, 1 ou 2 ;

- R₇ et R₉ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_n ;

- n est 2 ou 3 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

La résolution des mélanges racémiques des composés de formule (I) permet d'isoler les énantiomères.

Il est cependant préférable d'effectuer le dédoublement des mélanges racémiques à partir des composés de formule (IX) selon les méthodes décrites dans WO 96/23787 dans WO 00/58292.

Les EXEMPLES suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le TABLEAU (I) ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

DIPEA : diisopropyléthylamine

TFA : acide trifluoroacétique

BOP : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium hexafluoro phosphate

Ether chlorhydrique 2N : solution 2N d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique

F : point de fusion

TA : température ambiante

5 Eb : température d'ébullition

CLHP : chromatographie liquide haute performance

Silice H : gel de silice 60 H commercialisé par Merck (DARMSTAD)

Solution tampon pH = 2 : solution de 16,66 g de KHSO₄ et 32,32 g de K₂SO₄ dans 1 litre d'eau.

10 Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d₆. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet : m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi, dd : doublet dédoublé.

15 Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (MH⁺) et le temps de rétention (tr) en minutes.

On utilise une colonne Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m, à 30°C, débit 0,4 mL/minute.

20 L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,005 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau à pH 3,15 ;
- solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

25 Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

30 La détection UV est effectuée à λ = 210 nM et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif.

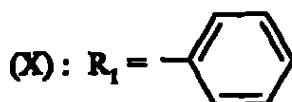
PREPARATIONS

1. Préparations des composés de formule (X).

Préparation 1.1

35 Bis(acétato)triphénylbismuth.

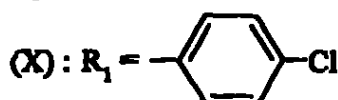
24



A une solution de 100 g de triphénylbismuthane dans 720 ml d'un mélange DCM/THF (70/30 ; v/v), on ajoute, à TA et goutte à goutte, 56,6 ml d'une solution à 32 % d'acide peracétique dans l'acide acétique et laisse 2 heures sous agitation à TA. On ajoute 200 ml d'éther au mélange réactionnel, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 72,2 g du produit attendu.

Préparation 1.2

Bis(acétato)tris(4-chlorophényl)bismuth.



A) Tris(4-chlorophényl)bismuthane.

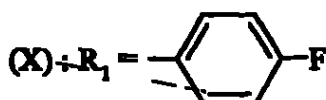
A un mélange de 2,54 g de magnésium recouvert de THF on ajoute, goutte à goutte et à TA, une solution de 20 g de 1-bromo-4-chlorobenzène dans 150 ml de THF et chauffe à reflux pendant 1 heure. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C, ajoute, goutte à goutte, une solution de 9,9 g de BiCl₃ dans 50 ml de THF, chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse à 10 % de NH₄Cl saturée en NaCl, filtre sur Célite®, extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 15,5 g du composé attendu.

B) Bis(acétato)tris(4-chlorophényl)bismuth.

A un mélange de 13 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 250 ml d'acide acétique on ajoute, à TA, 7,1 g de perborate de sodium monohydrate et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur 500 ml d'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 15,5 g du composé attendu.

Préparation 1.3

Bis(acétato)tris(4-fluorophényl)bismuth.



A) Tris(4-fluorophényl)bismuthane.

A un mélange de 5,6 g de magnésium recouvert de THF on ajoute, goutte à goutte et à TA, une solution de 40 g de 1-bromo-4-fluorobenzène dans 250 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 1 heure. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C, ajoute,

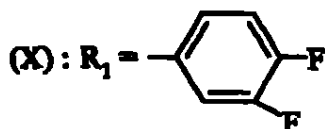
goutte à goutte, une solution de 21,6 g de BiCl_3 dans 100 ml de THF, chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse à 10 % de NH_4Cl saturée en NaCl , filtre sur Célite[®], extrait au DCM, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 29,75 g du composé attendu.

B) Bis(acétato)tris(4-fluorophényl)bismuth.

A un mélange de 25 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml d'acide acétique on ajoute 2,3 g de perborate de sodium tétrahydrate et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur 1 litre d'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 27,34 g du composé attendu.

Préparation 1.4

Bis(acétato)tris(3,4-difluorophényl)bismuth.



A) Tris(3,4-difluorophényl)bismuthane.

A un mélange de 2,5 g de magnésium recouvert de THF, on ajoute, goutte à goutte et à TA, une solution de 20 g de 1-bromo-3,4-difluorobenzène dans 150 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 1 heure. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C, ajoute, goutte à goutte, une solution de 9,8 g de BiCl_3 dans 50 ml de THF, chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse à 10 % de NH_4Cl saturée en NaCl , filtre sur Célite[®], extrait le filtrat au DCM, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 15,75 g du composé attendu.

B) Bis(acétato)tris(3,4-difluorophényl)bismuth.

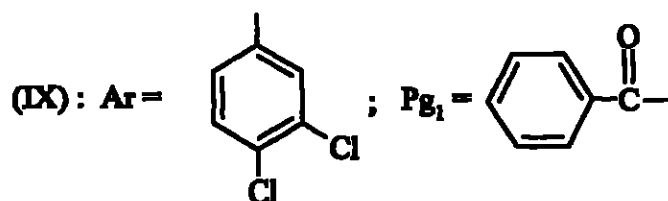
A un mélange de 13,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 250 ml d'acide acétique on ajoute 7,4 g de perborate de sodium monohydrate et laisse 1 heure sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur 500 ml d'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 15,5 g du composé attendu.

2. Préparations des composés de formule (IX).

Préparation 2.1

Benzoate de 4-amino-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxybutyle, isomère lévogyre.

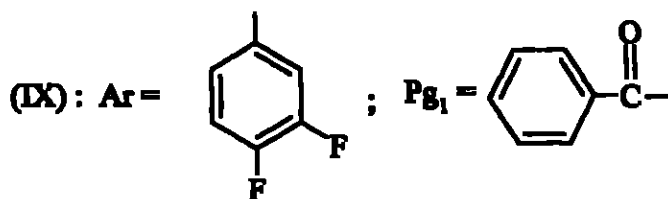
25



On prépare ce composé en suivant les modes opératoires décrits aux étapes A, B, C, D, E et F de la Préparation 1.1 dans WO 00/58292.

Préparation 2.2

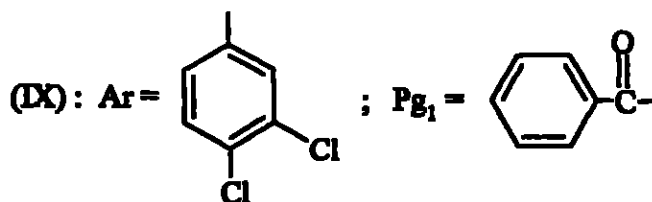
Benzoate de 4-amino-3-(3,4-difluorophényl)-3-hydroxybutyle, isomère lévogyre.



On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la Préparation 1.16 dans WO 96/23787.

Préparation 2.3

Benzoate de 4-amino-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxybutyle.

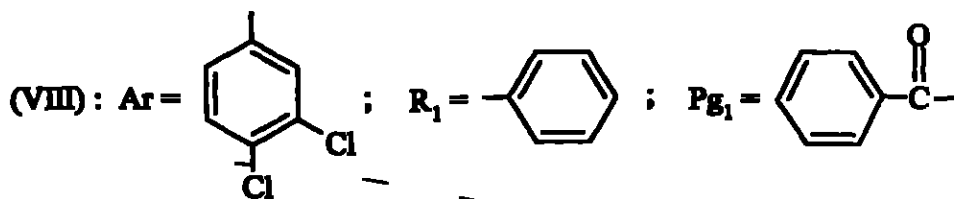


On prépare ce composé en suivant les modes opératoires décrits aux étapes A, B, C, D et E de la Préparation 1.1 dans WO 00/58292.

3. Préparations des composés de formule (VIII).

Préparation 3.1

Benzoate de 4-anilino-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxybutyle, isomère unique.



A) Dipivaloate de cuivre II

A une suspension de 13,6 g de CuCO₃.Cu(OH)₂ dans 50 ml d'eau, on ajoute, à TA et goutte à goutte, une solution de 18,6 g d'acide pivalique dans 100 ml d'eau chaude et laisse sous agitation jusqu'à la fin du dégagement gazeux. On essore le mélange réactionnel et lave quatre fois le précipité à l'eau. On reprend le précipité

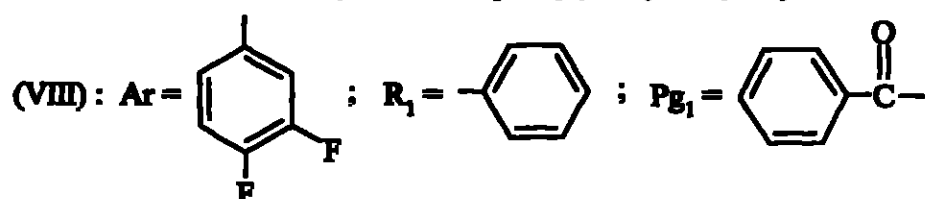
dans 300 ml de THF, filtre un insoluble et concentre le filtrat sous vide. On obtient 7,2 g du produit attendu après séchage sous vide.

B) Benzoate de 4-anilino-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxybutyle, isomère unique.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 17,7 g du composé obtenu à la Préparation 2.1, 30,7 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 et 1,25 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 960 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'éther, filtre un insoluble et concentre le filtrat sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM. On obtient 18,6 g du produit attendu.

Préparation 3.2

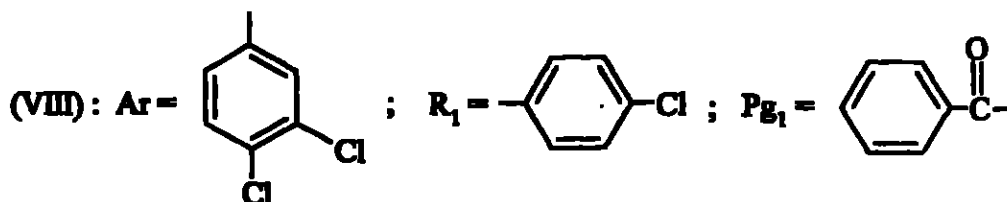
Benzoate de 4-anilino-3-(3,4-difluorophényl)-3-hydroxybutyle, isomère unique.



A un mélange de 0,5 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 et 0,04 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 3.1 dans 40 ml de DCM on ajoute à TA 0,95 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 et laisse 1 heure sous agitation à TA. On acidifie le mélange réactionnel par ajout d'une solution tampon pH = 2, neutralise à pH = 7 par ajout d'une solution de Na₂CO₃ à 10 %, filtre un insoluble, décante le filtrat, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 0,3 g du produit attendu.

Préparation 3.3

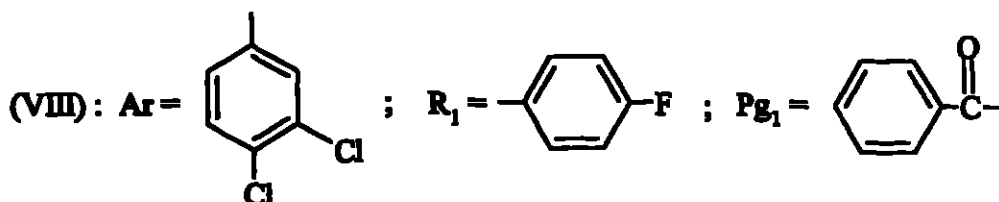
Benzoate de 4-[(4-chlorophényl)amino]-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxybutyle.



On laisse 18 heures sous agitation à TA un mélange de 15,5 g du composé obtenu à la Préparation 1.2, 8,3 g du composé obtenu à la Préparation 2.3 et 0,62 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 3.1 dans 750 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu au DCM, filtre un insoluble et chromatographie le filtrat sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 4,62 g du composé attendu.

Préparation 3.4

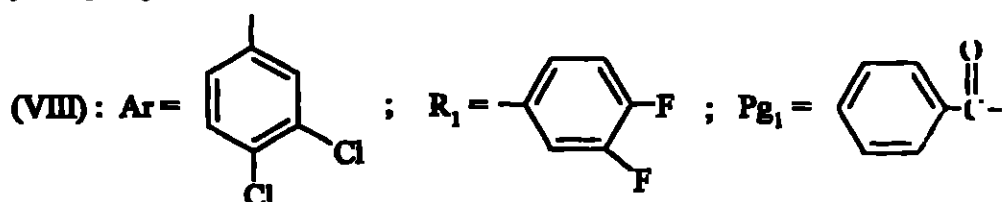
Benzoate de 3-(3,4-dichlorophényl)-4-[(4-fluorophényl)amino]-3-hydroxybutyle.



On laisse 18 heures sous agitation à TA un mélange de 10 g du composé obtenu à la Préparation 1.3, 5,78 g du composé obtenu à la Préparation 2.3 et 0,43 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 3.1 dans 500 ml de DCM. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu au DCM, filtre un insoluble et chromatographie le filtrat sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 5,84 g du composé attendu.

Préparation 3.5

Benzoate de 3-(3,4-dichlorophényl)-4-[(3,4-difluorophényl)amino]-3-hydroxybutyle.

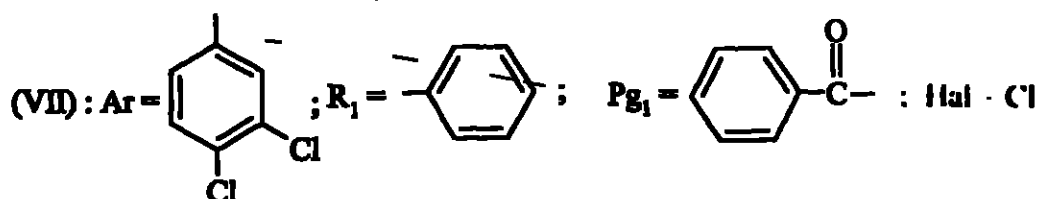


On laisse 18 heures sous agitation à TA un mélange de 15,5 g du composé obtenu à la Préparation 1.4, 8,2 g du composé obtenu à la Préparation 2.3 et 0,62 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 3.1 dans 750 ml de DCM. On concentre sous vide, reprend le résidu au DCM, filtre un insoluble et chromatographie le filtrat sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 5,42 g du composé attendu.

4. Préparations des composés de formule (VII).

Préparation 4.1

Benzoate de 4-[(chloroacétyl)(phényl)amino]-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxybutyle, isomère lévogyre.



A une solution de 7,2 g du composé obtenu à la Préparation 3.1 et 1,7 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM on ajoute, à TA, 1,9 g de chlorure de

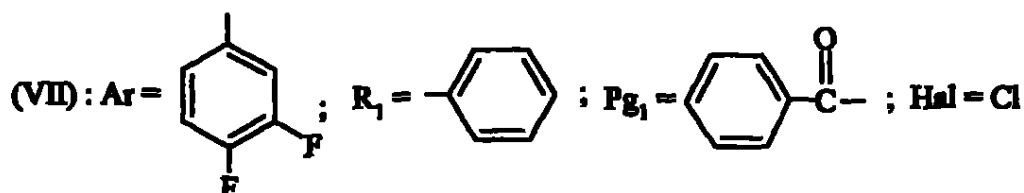
chloroacétyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On rajoute 0,19 g de chlorure de chloroacétyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On

obtient 6,42 g du produit attendu.

$$\alpha_D^{20} = -119,9^\circ (c = 1; \text{MeOH}).$$

Préparation 4.2

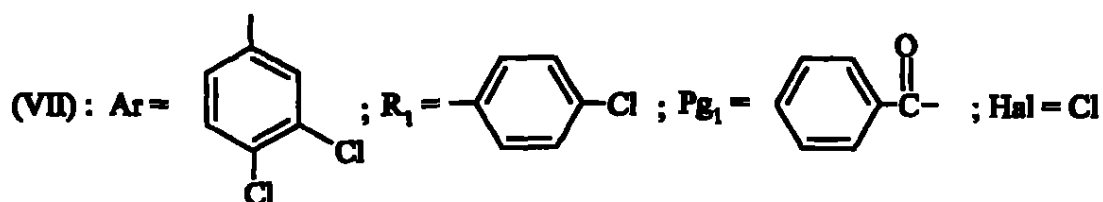
Benzoate de 4-[(chloroacétyl)(phényl)amino]-3-(3,4-difluorophényl)-3-hydroxybutyle, isomère unique.



On refroidit à 0°C un mélange de 3,1 g du composé obtenu à la Préparation 3.2 et 0,79 g de triéthylamine dans 60 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 0,88 g de chlorure de chloroacétyle dans 10 ml de DCM et laisse 2 heures sous agitation. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 3,5 g du produit attendu.

Préparation 4.3

Benzoate de 4-[(chloroacétyl)(4-chlorophényl)amino]-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxybutyle.

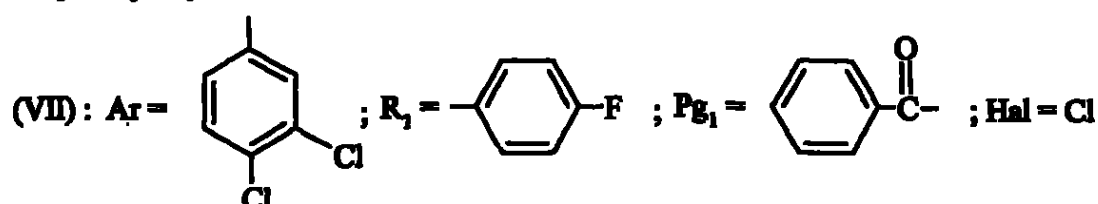


A une solution de 4,6 g du composé obtenu à la Préparation 3.3 et 1 g de triéthylamine dans 150 ml de DCM on ajoute 1,34 g de chlorure de chloroacétyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 5,25 g du composé attendu.

Préparation 4.4

27

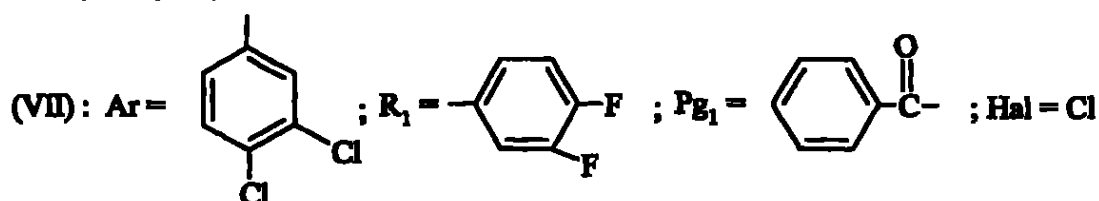
Benzoate de 4-[(chloroacétyl)(4-fluorophényl)amino]-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxybutyle.



A un mélange de 8,5 g du composé obtenu à la Préparation 3.4 et 2,64 ml de triéthylamine dans 150 ml de DCM on ajoute 2,6 g de chlorure de chloroacétyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 9,5 g du composé attendu.

Préparation 4.5

Benzoate de 4-[(chloroacétyl)(3,4-difluorophényl)amino]-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxybutyle.

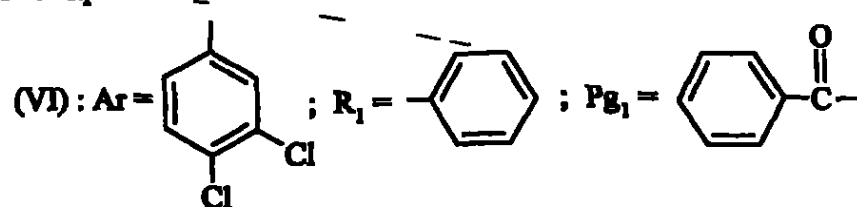


A un mélange de 5,4 g du composé obtenu à la Préparation 3.5 et 1,17 g de triéthylamine dans 150 ml de DCM on ajoute 1,57 g de chlorure de chloroacétyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 6,23 g du composé attendu.

5. Préparations des composés de formule (VI).

Préparation 5.1

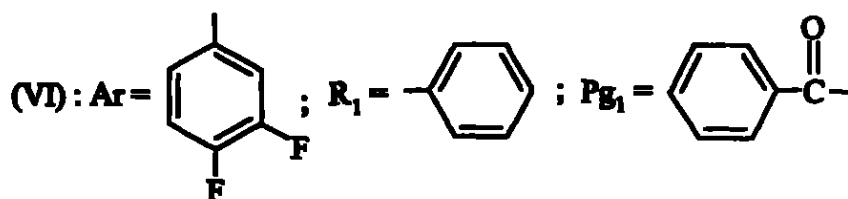
Benzoate de 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyle, isomère unique.



On refroidit à -60°C une solution de 16 g du composé obtenu à la Préparation 4.1 dans 750 ml de THF, ajoute 3,54 g de *tert*-butylate de potassium, laisse sous agitation en laissant revenir la température à -30°C puis laisse 30 minutes sous agitation à -30°C . On verse le mélange réactionnel sur une solution tampon $\text{pH} = 2$ préalablement refroidie, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 14,85 g du produit attendu.

Préparation 5.2

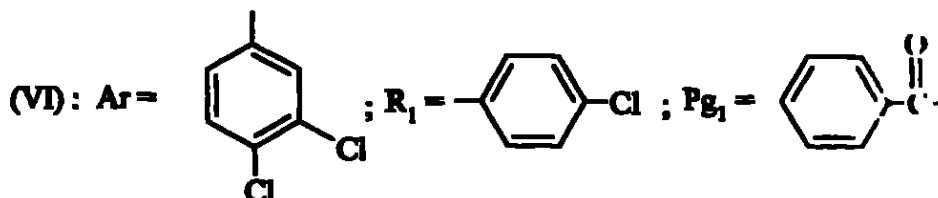
Benzoate de 2-[2-(3,4-difluorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyle, isomère unique.



On refroidit à -60°C une solution de 3,5 g du composé obtenu à la Préparation 4.2 dans 120 ml de THF, ajoute 1,75 g de *tert*-butylate de potassium et laisse 1 heure sous agitation. On verse le mélange réactionnel sur une solution tampon $\text{pH} = 2$, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel à la Préparation 6.2.

Préparation 5.3

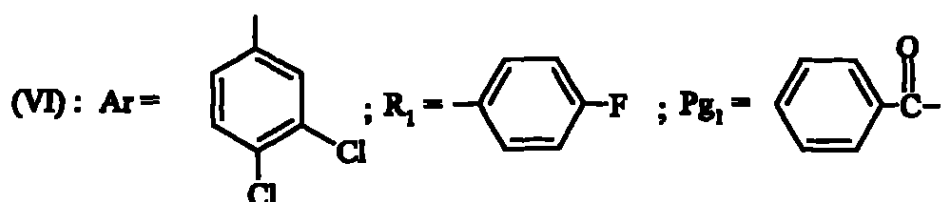
Benzoate de 2-[4-(4-chlorophényl)-2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxomorpholin-2-yl]éthyle.



On refroidit à -60°C une solution de 1,28 g de *tert*-butylate de potassium dans 250 ml de THF, puis ajoute, goutte à goutte, une solution de 6,2 g du composé obtenu à la Préparation 4.3 dans 40 ml de THF, laisse sous agitation en laissant remonter la température à -30°C et laisse 1 heure sous agitation à -30°C . On verse le mélange réactionnel sur une solution tampon $\text{pH} = 2$ préalablement refroidie, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl , sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 5,8 g du composé attendu.

Préparation 5.4

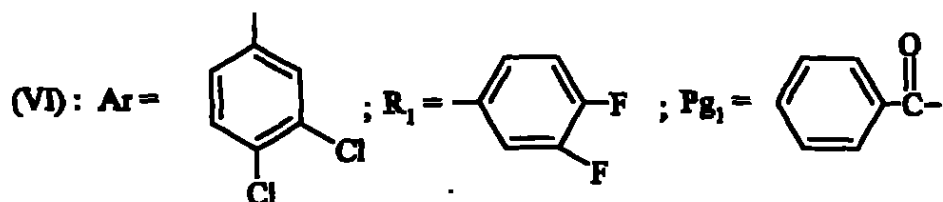
Benzoate de 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-fluorophényl)-5-oxomorpholin-2-yl]éthyle.



On refroidit à -60°C une solution de 2 g de *tert*-butylate de potassium dans 450 ml de THF, puis ajoute, goutte à goutte, une solution de 9,5 g du composé obtenu à la Préparation 4.4 dans 40 ml de THF, laisse sous agitation en laissant remonter la température à -30°C et laisse 1 heure sous agitation à -30°C. On verse le mélange réactionnel sur une solution tampon pH = 2 préalablement refroidie, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 8,4 g du composé attendu.

Préparation 5.5

Benzoate de 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(3,4-difluorophényl)-5-oxomorpholin-2-yl]éthyle.

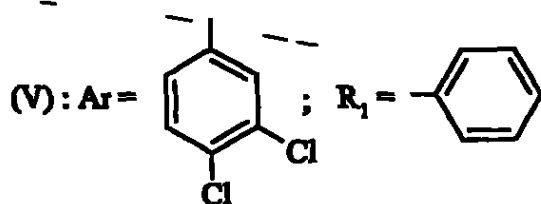


On refroidit à -60°C une solution de 1,08 g de *tert*-butylate de potassium dans 250 ml de THF, puis ajoute, goutte à goutte, une solution du composé obtenu à la Préparation 4.5 dans 40 ml de THF, laisse sous agitation en laissant remonter la température à -30°C et laisse 1 heure sous agitation à -30°C. On verse le mélange réactionnel sur une solution tampon pH = 2 préalablement refroidie, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 4,78 g du composé attendu.

6. Préparations des composés de formule (V).

Préparation 6.1

6-(3,4-Dichlorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre.

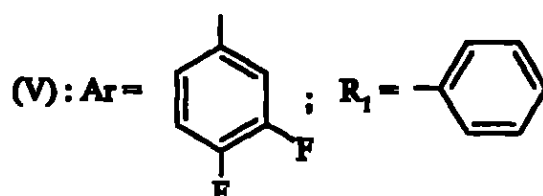


A une solution de 14,5 g du composé obtenu à la Préparation 5.1 dans 100 ml de MeOH, on ajoute, à TA, 0,74 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH jusqu'à (98,5/1,5 ; v/v). On obtient 9 g du produit attendu.

$$\alpha_D^{20} = +96,6^\circ (c = 1 ; \text{MeOH}).$$

Préparation 6.2

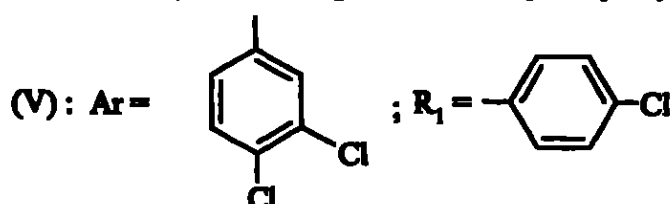
6-(3,4-Difluorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)-4-phénylmorpholin-3-one, isomère unique.



A une solution du composé obtenu à la Préparation 5.2 dans 30 ml de MeOH, on ajoute, à TA, 3 ml d'une solution de NaOH concentrée et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 1,3 g du produit attendu.

Préparation 6.3

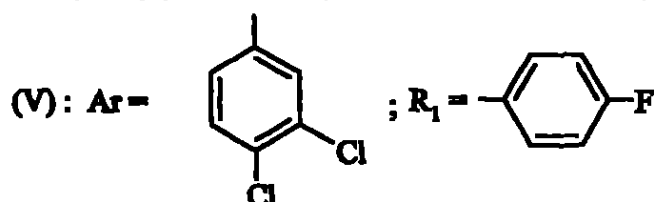
4-(4-Chlorophényl)-6-(3,4-dichlorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)morpholin-3-one.



A une solution de 5,8 g du composé obtenu à la Préparation 5.3 dans 75 ml de MeOH on ajoute, à TA, 0,48 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et 2 ml d'eau puis laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 4,7 g du composé attendu.

Préparation 6.4

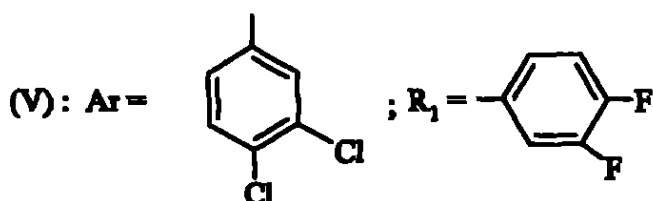
6-(3,4-Dichlorophényl)-4-(4-fluorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)morpholin-3-one.



A une solution de 8,4 g du composé obtenu à la Préparation 5.4 dans 75 ml de MeOH, on ajoute 0,72 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et 2 ml d'eau et laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 6,06 g du composé attendu.

Préparation 6.5

6-(3,4-Dichlorophényl)-4-(3,4-difluorophényl)-6-(2-hydroxyéthyl)morpholin-3-one.

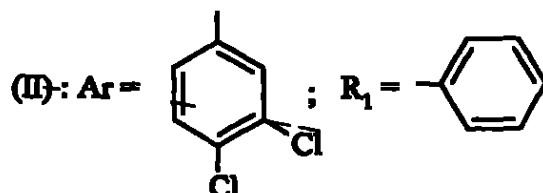


A une solution de 4,75 g du composé obtenu à la Préparation 5.5 dans 75 ml de MeOH on ajoute 0,4 g d'hydroxyde de lithium monohydrate et 2 ml d'eau puis laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 3,8 g du composé attendu.

7. Préparations des composés de formule (II).

Préparation 7.1

[2-(3,4-Dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]acétaldéhyde, isomère unique.

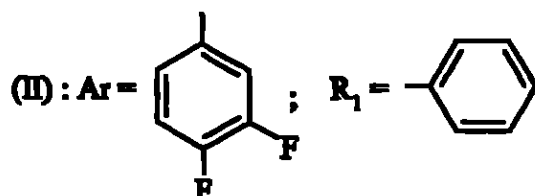


On refroidit à -60°C une solution de 1,6 g du composé obtenu à la Préparation 6.1 et 1,86 ml de DMSO dans 40 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, une solution de 1,1 g de chlorure d'oxalyle dans 20 ml de DCM et laisse 2 heures sous agitation à -60°C.

On ajoute ensuite 1,4 g de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution d'HCl 1N, à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,6 g du produit attendu.

Préparation 7.2

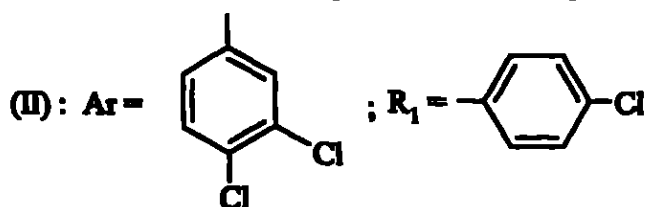
[2-(3,4-Difluorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]acétaldéhyde, isomère unique.



On refroidit à -70°C une solution de 1,14 g de chlorure d'oxalyle dans 20 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, une solution de 1,5 g du composé obtenu à la Préparation 6.2 et 2,1 g de DMSO dans 40 ml de DCM et laisse 3 heures sous agitation à -70°C. On ajoute ensuite 6,5 g de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution d'HCl 2N, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,4 g du produit attendu.

Préparation 7.3

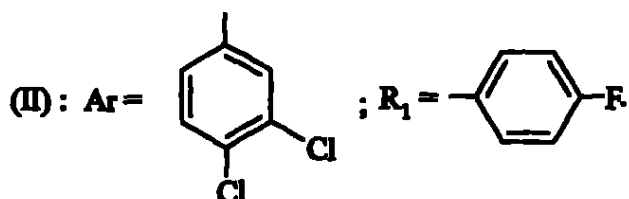
[4-(4-Chlorophényl)-2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxomorpholin-2-yl]acétaldéhyde.



On refroidit à -60°C une solution de 2,05 ml de chlorure d'oxalyle dans 80 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, une solution de 2,50 ml de DMSO dans 20 ml de DCM, puis, goutte à goutte, une solution de 4,7 g du composé obtenu à la Préparation 6.3 et 3,5 ml de DMSO dans 40 ml de DCM et laisse 1 heure sous agitation à -60°C. On ajoute ensuite 10,1 ml de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution d'HCl 1N, par une solution de Na₂CO₃ à 10 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (95/5 ; v/v). On obtient 2,58 g du composé attendu.

Préparation 7.4

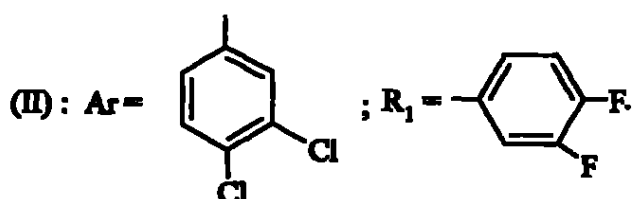
[2-(3,4-Dichlorophényl)-4-(4-fluorophényl)-5-oxomorpholin-2-yl]acétaldéhyde.



On refroidit à -60°C un mélange de 2,72 ml de chlorure d'oxalyde dans 80 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, une solution de 3,32 ml de DMSO dans 20 ml de DCM, puis, goutte à goutte, une solution de 6 g du composé obtenu à la Préparation 6.4 et 4,65 ml de DMSO dans 40 ml de DCM et laisse une heure sous agitation à froid. On ajoute ensuite 13,5 ml de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution d'HCl 1N, par une solution de Na₂CO₃ à 10 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (95/5 ; v/v). On obtient 3,68 g du composé attendu.

Préparation 7.5

[2-(3,4-Dichlorophényl)-4-(3,4-difluorophényl)-5-oxomorpholin-2-yl]acétaldéhyde.

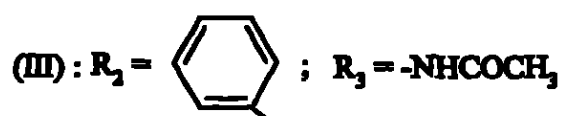


On refroidit à -60°C un mélange de 1,65 ml de chlorure d'oxalyde dans 80 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, une solution de 2 ml de DMSO dans 20 ml de DCM, puis, goutte à goutte, une solution de 3,8 g du composé obtenu à la Préparation 6.5 et 2,8 ml de DMSO dans 40 ml de DCM et laisse 1 heure sous agitation à froid. On ajoute ensuite 8,15 ml de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution d'HCl 1N, par une solution de Na₂CO₃ à 10 %, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (95/5 ; v/v). On obtient 3 g du composé attendu.

8. Préparations des composés de formule (III).

Préparation 8.1

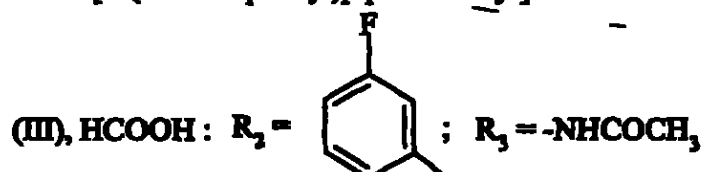
N-(4-Phénylpipéridin-4-yl)acétamide.



On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit dans EP 474 561.

Préparation 8.2

Formiate de N-[4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide.



A) 1-Benzyl-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-ol.

A une suspension de 5,86 g de magnésium dans 25 ml de THF, on ajoute lentement une solution de 42,16 g de 1-bromo-3-fluorobenzène dans 100 ml de THF de manière à atteindre puis à maintenir le reflux du THF et laisse 1 heure à reflux sous agitation. Après refroidissement à TA, on ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 38 g de 1-benzyl-4-pipéridinone dans 175 ml de THF et chauffe à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans de la glace, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 38 g du produit attendu après cristallisation dans le cyclohexane.

B) N-[1-Benzyl-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide.

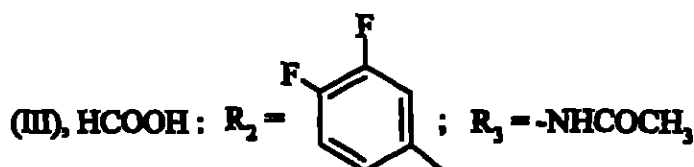
A une solution de 38 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 152 ml d'acétonitrile, on ajoute, goutte à goutte et à une température inférieure à $30^\circ C$, 133 ml d'une solution d' H_2SO_4 à 95 % puis laisse 3 heures sous agitation à une température comprise entre 25° et $30^\circ C$. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise par ajout d'une solution concentrée de NaOH, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On obtient 42,8 g du produit attendu après séchage.

C) Formiate de N-[4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide.

On laisse 30 minutes à $40^\circ C$ puis 1 heure 30 minutes à TA un mélange de 14 g du composé obtenu à l'étape précédente, 16,32 g de formiate d'ammonium et 2,3 g de palladium sur charbon à 10 % dans 100 ml d'éthanol. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 12 g du produit attendu.

Préparation 8.3

Formiate de N-[4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide.



A) 1-Benzyl-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-ol.

A une suspension de 7,55 g de magnésium dans 50 ml de THF, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 50 g de 1-bromo-3,4-difluorobenzène dans 100 ml de THF de manière à atteindre puis à maintenir le reflux et laisse 2 heures à reflux sous agitation. Après refroidissement à TA, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 49 g de 1-benzyl-4-pipéridinone dans 100 ml de THF puis laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH_4Cl , extrait à l'éther, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 38,3 g du produit attendu après cristallisation dans le cyclohexane.

B) N-[1-Benzyl-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide.

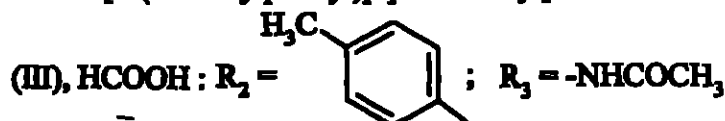
A une solution de 37 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 140 ml d'acétonitrile, on ajoute, goutte à goutte et à une température inférieure à $30^\circ C$, 120 ml d'une solution d' H_2SO_4 à 95 % puis laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise par ajout d'une solution concentrée de $NaOH$, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de $NaCl$, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 38,6 g du produit attendu après séchage.

C) Formiate de N-[4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide.

On laisse 4 heures sous agitation à TA un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 4,65 g de formiate d'ammonium et 0,93 g de palladium sur charbon à 10 % dans 100 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 4,3 g du produit attendu.

Préparation 8.4

Formiate de N-[4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]acétamide.



A) 1-Benzyl-4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-ol.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A) de la Préparation 8.3 à partir de 2,6 g de magnésium dans 15 ml de THF, 15 g de 1-bromo-4-méthylbenzène dans 100 ml de THF et 16,6 g de 1-benzyl-4-pipéridinone dans 100 ml de THF. On obtient 22,9 g du produit attendu.

B) N-[1-Benzyl-4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]acétamide.

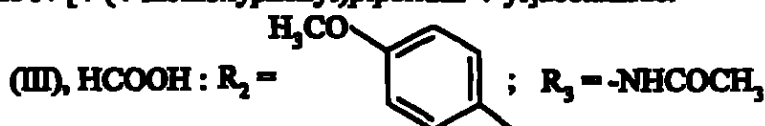
A une solution de 5,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml d'acétonitrile, on ajoute, goutte à goutte et à une température inférieure à 30°C, 19 ml d'une solution d'H₂SO₄ à 95 % puis laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise par ajout d'une solution concentrée de NaOH et essore le précipité formé. On obtient 4,51 g du produit attendu.

C) Formiate de N-[4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]acétamide.

On refroidit au bain de glace un mélange de 3,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 2 g de formiate d'ammonium dans 80 ml de MeOH, ajoute 0,06 g de palladium sur charbon à 10 % et laisse une nuit sous agitation en laissant remonter la température à TA. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 1,63 g du produit attendu après séchage.

Préparation 8.5

Formiate de N-[4-(4-méthoxyphényl)pipéridin-4-yl]acétamide.



A) 1-Benzyl-4-(4-méthoxyphényl)pipéridin-4-ol.

On refroidit à -78°C une solution de 44,8 g de 1-bromo-4-méthoxybenzène dans 700 ml de THF, ajoute, goutte à goutte, 168 ml d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane puis laisse 30 minutes sous agitation à -78°C. On ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 45,3 ml de 1-benzyl-4-pipéridinone dans 100 ml de THF et laisse 2 heures sous agitation à -78°C. On verse le mélange réactionnel sur 400 ml d'une solution saturée de NH₄Cl, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 48,6 g du produit attendu après cristallisation dans l'hexane.

B) N-[1-Benzyl-4-(4-méthoxyphényl)pipéridin-4-yl]acétamide.

A une solution de 48,6 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 189 ml d'acétonitrile, on ajoute, goutte à goutte et à une température inférieure à 27°C, 160 ml d'une solution d'H₂SO₄ à 95 % puis laisse 2 heures sous agitation et une nuit au froid. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise par ajout d'une solution de NaOH à 30 %, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On obtient 49,4 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) Formiate de N-[4-(4-méthoxyphényl)pipéridin-4-yl]acétamide.

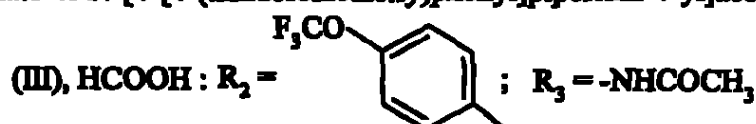
On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 2,58 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,88 g de formiate d'ammonium et 1,7 g de palladium sur charbon

à 10 % dans 60 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 0,7 g du produit attendu.

Préparation 8.6

Formiate de N-[4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]pipéridin-4-yl]acétamide.

5



A) 1-Benzyl-4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]pipéridin-4-ol.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la Préparation 8.5 à partir de 20 g de 1-bromo-4-(trifluorométhoxy)benzène dans 300 ml de THF, 89,3 ml d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane et 24,1 ml de 1-benzyl-4-pipéridinone dans 50 ml de THF. On obtient 18,5 g du produit attendu.

B) N-[1-Benzyl-4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]pipéridin-4-yl]acétamide.

A un mélange de 18,43 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 61 ml d'acétonitrile, on ajoute, goutte à goutte et à 25°C, 120 ml d'une solution d'H₂SO₄ à 95 % puis laisse 3 heures sous agitation. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise par ajout d'une solution concentrée de NaOH, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 9,4 g du produit attendu.

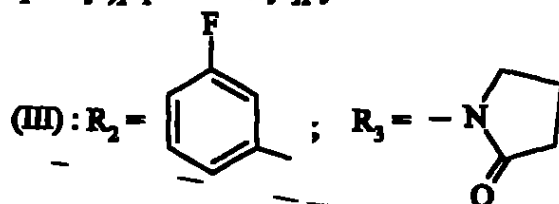
C) Formiate de N-[4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]pipéridin-4-yl]acétamide.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 2,75 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,97 g de formiate d'ammonium et 1,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 50 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 2 g du produit attendu.

Préparation 8.7

1-[4-(3-Fluorophényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.

30



A) 1-Benzyl-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-amine.

On chauffe à reflux pendant 48 heures un mélange de 42,5 g du composé obtenu à l'étape B de la Préparation 8.2 et 250 ml d'une solution d'HCl 2N. On rajoute 100 ml d'une solution d'HCl 4N et poursuit le reflux pendant 72 heures. Après refroidissement à TA, on neutralise le mélange réactionnel par ajout d'une solution concentrée de

35

NaOH, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 37 g du produit attendu.

B) N-[1-Benzyl-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]-4-chlorobutanamide.

On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 2,7 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,32 ml de triéthylamine dans 100 ml d'acétonitrile, puis ajoute, goutte à goutte, 1,34 g de chlorure de 4-chlorobutyryle et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 3 g du produit attendu.

C) 1-[1-Benzyl-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.

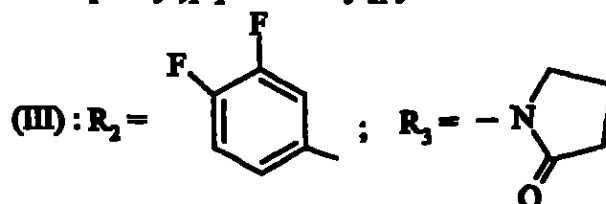
On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,617 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 60 ml de DMF. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 2,65 g du produit attendu.

D) 1-[4-(3-Fluorophényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 2,65 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,43 g de formiate d'ammonium et 1,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 50 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu par une solution de Na₂CO₃ à 10 %, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,6 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther.

Préparation 8.8

1-[4-(3,4-Difluorophényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.



A) 1-Benzyl-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-amine.

On chauffe à reflux pendant 48 heures un mélange de 14,5 g du composé obtenu à l'étape B) de la Préparation 8.3 et 100 ml d'une solution d'HCl à 8 %. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans l'éther et essore le précipité formé. On reprend le précipité par une solution de Na₂CO₃ à 10 %, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 10,75 g du produit attendu.

B) N-[1-Benzyl-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]-4-chlorobutanamide.

On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 3,11 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,43 ml de triéthylamine dans 50 ml d'acétonitrile, puis ajoute, goutte à goutte, 1,16 g de chlorure de 4-chlorobutyryle et laisse 5 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 3,73 g du produit attendu.

C) 1-[1-Benzyl-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.

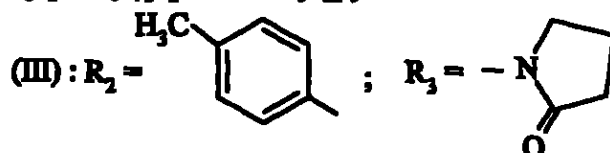
On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 3,73 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,73 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 60 ml de DMF. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 3,7 g du produit attendu sous forme d'huile orange.

D) 1-[4-(3,4-Difluorophényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.

On laisse 4 heures sous agitation à TA un mélange de 3,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,9 g de formiate d'ammonium et 1,4 g de palladium sur charbon à 10 % dans 60 ml de MeOH. On filtre le catalyseur, concentre sous vide le filtrat, reprend le résidu à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 2,5 g du produit attendu.

Préparation 8.9

1-[4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.



A) Chlorhydrate de N-[1-benzyl-4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]-4-chlorobutanamide.

On refroidit à 0°C un mélange de 20 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 8.4 et 120,7 ml de 4-chlorobutyronitrile, ajoute, goutte à goutte, 50,5 ml d'une solution d'H₂SO₄ à 95 % et laisse 2 heures sous agitation à 0-5°C. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, alcalinise à pH = 14 par ajout d'une solution concentrée de NaOH, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et concentre en partie le solvant. On filtre un insoluble, acidifie le filtrat à pH = 1 par ajout d'une solution d'éther chlorhydrique 2N, laisse sous agitation et essore le précipité formé. On obtient 9,8 g du produit attendu après séchage sous vide.

B) 1-[1-Benzyl-4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.

A une solution de 1,9 g du composé obtenu à l'étape précédente (base libre) dans 60 ml de DMF, on ajoute à TA 0,396 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile et

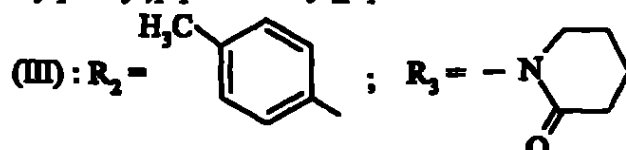
laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,7 g du produit attendu.

C) 1-[4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,934 g de formiate d'ammonium et 0,026 g de palladium sur charbon à 10 % dans 100 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu dans l'acétone, essore le précipité formé et le lave à l'acétone. On obtient 1,232 g du produit attendu.

Préparation 8.10

1-[4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]pipéridin-2-one



A) Chlorhydrate de N-[1-benzyl-4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]-5-chloropentanamide.

On refroidit à 0°C un mélange de 6,8 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 8.4 et 50,3 g de 5-chloro-n-valéronitrile, ajoute rapidement 17,16 ml d'une solution d' H_2SO_4 à 95 % et laisse 4 heures sous agitation à 0-5°C. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, alcalinise à pH = 14 par ajout d'une solution concentrée de NaOH, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu par une solution d'éther chlorhydrique 2N, laisse sous agitation et essore le précipité formé. On obtient 2 g du produit attendu.

B) 1-[1-Benzyl-4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]pipéridin-2-one.

A une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente (sans libre) dans 30 ml de DMF, on ajoute à TA 0,2 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu à l'éther iso et essore le précipité formé. On obtient 0,15 g du produit attendu.

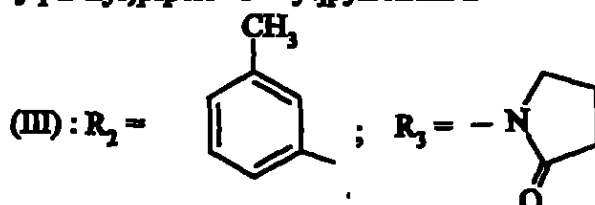
C) 1-[4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]pipéridin-2-one

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,04 g de formiate d'ammonium et 0,29 g de palladium sur charbon à 10 % dans 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 0,7 g du produit attendu.

34

Préparation 8.11

1-[4-(3-méthylphényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.



A) 1-Benzyl-4-(3-méthylphényl)pipéridin-4-ol.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la Préparation 8.3 à partir de 3,4 g de magnésium dans 15 ml de THF, d'une solution de 20 g de 1-bromo-3-méthylbenzène dans 100 ml de THF et d'une solution de 22,13 g de 1-benzyl-4-pipéridone dans 100 ml de THF. On obtient 26,54 g du produit attendu.

B) Chlorhydrate de N-[1-benzyl-4-(3-méthylphényl)pipéridin-4-yl]-4-chlorobutanamide.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la Préparation 8.9 à partir de 24 g du composé obtenu à l'étape précédente, 14,5 ml de 4-chlorobutyronitrile et 60,6 ml d'une solution d' H_2SO_4 à 95 %. On obtient 8,3 g du produit attendu.

C) 1-[1-Benzyl-4-(3-méthylphényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.

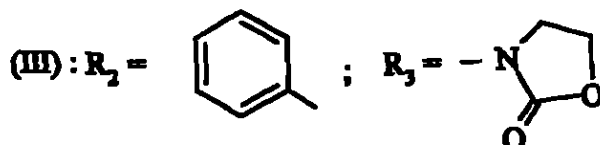
A une solution de 7 g du composé obtenu à l'étape précédente (base libre) dans 150 ml de DMF, on ajoute à TA 1,56 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile et laisse une nuit sous agitation à TA. On extrait le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 6,7 g du produit attendu.

D) 1-[4-(3-méthylphényl)pipéridin-4-yl]pyrrolidin-2-one.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 6,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3,53 g de formiate d'ammonium et 0,1 g de palladium sur charbon à 10 % dans 150 ml de MeOH. On filtre le catalyseur, concentre le filtrat sous vide, reprend le résidu à l'acétone et essore le précipité formé. On obtient 3,5 g du produit attendu.

Préparation 8.12 -

3-(4-Phénylpipéridin-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-one.



A) Acide 1-[(benzyloxy)carbonyl]-4-phénylpipéridine-4-carboxylique.

On refroidit à 5°C un mélange de 151 g de *p*-toluènesulfonate de l'acide 4-phénylpipéridine-4-carboxylique et 213 g d'une solution aqueuse de NaOH à 30 % dans 500 ml d'eau. On ajoute, goutte à goutte, une solution de 68,2 g de chloroformiate de benzyle dans 150 ml d'acétone et laisse 6 jours sous agitation en laissant remonter la température à TA. On rajoute 150 ml d'acétone et verse le mélange réactionnel sur un mélange de 200 g d'une solution d'HCl concentrée, 300 ml d'eau et 300 ml d'acétone préalablement refroidi au bain de glace. On essore le précipité formé, le lave à l'eau puis à l'éther. On obtient 89,7 g du produit attendu.

B) 4-(Chlorocarbonyl)-4-phénylpipéridine-1-carboxylate de benzyle.

On chauffe à reflux, jusqu'à la fin du dégagement gazeux un mélange de 50,89 g du composé obtenu à l'étape précédente et 71,4 g de chlorure de thionyle dans 400 ml de 1,2-dichloroéthane. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'acétone et évapore le solvant sous vide. On obtient 55,3 g du produit attendu sous forme d'huile verte.

C) 4-Isocyanato-4-phénylpipéridine-1-carboxylate de benzyle.

On refroidit à 5°C une solution de 55,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml d'acétone, ajoute, goutte à goutte, une solution de 19,5 g d'azidure de sodium dans 60 ml d'eau et laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution à 5 % de NaHCO₃, extrait au toluène, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et concentre deux tiers du solvant sous vide. On chauffe à reflux pendant 1 heure le reste de la solution toluénique puis concentre sous vide. On obtient 54 g du produit attendu sous forme d'huile orange qui cristallise.

D) 4-[[[(2-Chloroéthoxy)carbonyl]amino]-4-phénylpipéridine-1-carboxylate de benzyle.

On chauffe à reflux pendant 5 heures un mélange de 3,36 g du composé obtenu à l'étape précédente et 8,04 g de 2-chloroéthanol dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu au pentane, triture, essore le précipité formé et le lave au pentane. On obtient 3,7 g du produit attendu.

E) 4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4-phénylpipéridine-1-carboxylate de benzyle.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 3,7 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,7 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 50 ml de DMF. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution tampon pH = 2, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le

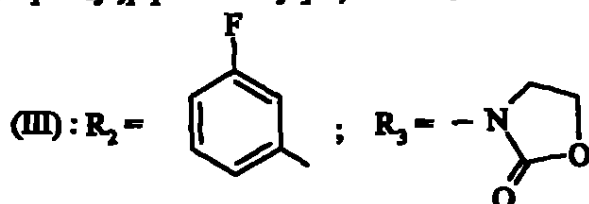
solvant sous vide. On reprend le résidu dans un mélange éther iso/pentane, triture, essore le précipité formé et le lave à l'éther iso. On obtient 2,7 g du produit attendu.

F) 3-(4-Phénylpipéridin-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-one.

On chauffe à 50°C pendant 1 heure un mélange de 2,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,34 g de formiate d'ammonium et 0,45 g de palladium sur charbon à 10 % dans 50 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 1,7 g du produit attendu.

Préparation 8.13

3-[4-(3-Fluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.



A) [1-Benzyl-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]carbamate de 2-chloroéthyle.

A une solution de 9 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 8.7 et 3,84 g de triéthylamine dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane on ajoute, à TA, 4,52 g de chloroformiate de 2-chloroéthyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 3,2 g du produit attendu.

B) 3-[1-Benzyl-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.

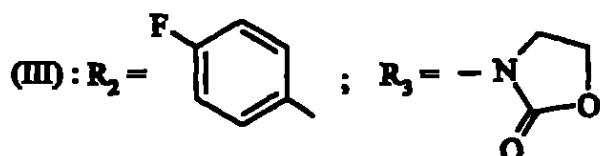
A une solution de 3,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de DMF, on ajoute, à TA, 0,65 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile, laisse 1 heure sous agitation à TA puis chauffe pendant 1 heure à 30°C. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, essore le précipité formé et le lave à l'eau. On obtient 2,4 g du produit attendu après séchage sous vide.

C) 3-[4-(3-Fluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.

On chauffe à 50-60°C pendant 3 heures un mélange de 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,28 g de formiate d'ammonium et 0,43 g de palladium sur charbon à 10 % dans 150 ml d'EtOH. Après refroidissement à TA, on filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 1,2 g du produit attendu.

Préparation 8.14

3-[4-(4-Fluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.



A) Bis-(2-chloroéthyl)carbamate de *tert*-butyle.

A un mélange de 75 g de chlorhydrate de bis-(2-chloroéthyl)amine et 91,7 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 1000 ml de DCM, on ajoute, à TA et goutte à goutte, 61,2 ml de triéthylamine et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon pH = 2, par une solution à 5 % de NaHCO₃, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 101 g du produit attendu sous forme d'huile que l'on utilise tel quel.

B) 4-Cyano-4-(4-fluorophényl)pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle.

A un mélange de 33,3 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 200 ml de DMSO et 100 ml de THF, on ajoute, goutte à goutte et à TA, une solution de 50 ml de 4-fluorophénylacétonitrile et 101 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de THF, laisse 2 heures sous agitation à TA, puis chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans une solution saturée de NH₄Cl, on concentre le THF sous vide, dilue la phase aqueuse par ajout d'eau, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On reprend l'huile orange obtenue dans un minimum d'éther et essore le produit cristallisé formé. On obtient 87,6 g du produit attendu.

C) Chlorhydrate de 4-(4-fluorophényl)pipéridine-4-carbonitrile.

On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange de 87,6 g du composé obtenu à l'étape précédente et 33 ml d'une solution d'HCl concentrée dans 330 ml de MeOH. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'acétone et essore le produit cristallisé formé. On obtient 54,71 g du produit attendu.

D) Acide 4-(4-fluorophényl)pipéridine-4-carboxylique.

On chauffe à reflux pendant 7 heures un mélange de 54,71 g du composé obtenu à l'étape précédente et 57 g de potasse dans 360 ml de diéthylèneglycol puis laisse une nuit sous agitation à TA. On amène le volume du mélange réactionnel jusqu'à 900 ml par ajout de glace, neutralise à pH = 7 par ajout d'une solution d'HCl concentrée et laisse sous agitation pendant 2 heures. On essore le précipité formé et le lave à l'acétone. On obtient 31,56 g du produit attendu.

E) Acide 1-[(benzyloxy)carbonyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine-4-carboxylique.

A un mélange de 31,56 g du composé obtenu à l'étape précédente et 56,4 g d'une solution de NaOH à 30 % dans 320 ml d'eau, on ajoute 50 ml d'acétone, refroidit au

bain de glace, ajoute goutte à goutte 20,12 ml de chloroformate de benzyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'une solution d'HCl concentrée, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (100/2 ; v:v). On obtient 30,39 g du produit attendu.

F) 4-(Chlorocarbonyl)-4-(4-fluorophényl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle.

A une solution de 30,39 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 25 ml de chlorure de thionyle puis chauffe à reflux pendant 4 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu au DCM et évapore le solvant sous vide. On obtient 31,8 g du produit attendu.

G) 4-(4-Fluorophényl)-4-isocyanatopipéridine-1-carboxylate de benzyle.

On refroidit au bain de glace une solution de 31,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml d'acétone, ajoute goutte à goutte une solution de 11,1 g d'azidure de sodium dans 15 ml d'eau et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu au toluène, lave la phase organique par une solution à 5 % de NaHCO₃, par une solution saturée de NaCl et sèche sur Na₂SO₄. On chauffe à reflux pendant 1 heure la solution toluénique résultante puis concentre sous vide. On reprend le résidu au pentane et essore le précipité formé. On obtient 26 g du produit attendu.

H) 4-[[[(2-chloroéthoxy)carbonyl]amino]-4-(4-fluorophényl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle.

On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange de 1,77 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,4 g de 2-chloroéthanol dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane puis laisse une nuit sous agitation à TA et concentre sous vide. On obtient 2,1 g du produit attendu.

I) 4-(4-Fluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle.

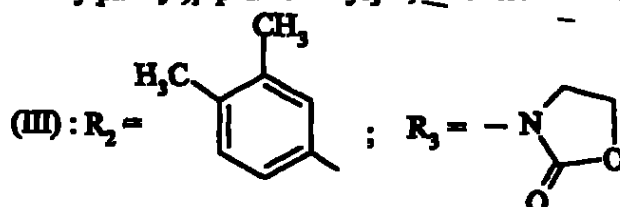
On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 2,1 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,386 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 20 ml de DMF. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution tampon pH = 2, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu au pentane, triture et casore le précipité formé. On obtient 1,5 g du produit attendu.

J) 3-[4-(4-Fluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.

On laisse 1 heure sous agitation à 40°C un mélange de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,7 g de formiate d'ammonium et 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 20 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 0,9 g du produit attendu.

Préparation 8.15

3-[4-(3,4-diméthylphényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.



A) Benzyl[bis(2-chloroéthyl)]amine.

On refroidit au bain de glace un mélange de 150 g de chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl)amine et 144 g de bromure de benzyle dans 1000 ml de DMF, ajoute, goutte à goutte, 120 ml de triéthylamine puis laisse 5 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 110 g du produit attendu.

B) 1-Benzyl-4-(3,4-diméthylphényl)pipéridine-4-carbonitrile.

A une suspension de 5,78 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 20 ml de THF et 10 ml de DMSO, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 10 g de 3,4-diméthylphénylacétonitrile dans 50 ml de DMSO puis laisse 30 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 14 g de composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de DMSO et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans une solution d'éther chlorhydrique 2N, essore le précipité formé et le lave au pentane. On obtient 18 g du produit attendu, $F = 265-267^\circ C$.

C) Acide 1-benzyl-4-(3,4-diméthylphényl)pipéridine-4-carboxylique.

On chauffe à reflux pendant 24 heures un mélange de 15 g du composé obtenu à l'étape précédente et 11,06 g de KOH en pastilles dans 100 ml d'éthylèneglycol. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'eau au mélange réactionnel, lave la phase aqueuse à l'éther, neutralise la phase aqueuse à $pH = 7$ par ajout d'une solution d'HCl concentrée et essore le précipité formé. On obtient 10,6 g du produit attendu.

D) Chlorure de 1-benzyl-4-(3,4-diméthylphényl)pipéridine-4-carbonyle, chlorhydrate.

On chauffe à reflux pendant 6 heures un mélange de 10,6 g du composé obtenu à l'étape précédente et 8,76 ml de chlorure de thionyle dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane puis laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'éther, essore le précipité formé, le lave à l'éther et au pentane. On obtient 9 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

E) 1-Benzyl-4-(3,4-diméthylphényl)-4-isocyanatopipéridine.

On refroidit à 0°C une solution de 9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 5,16 ml de triéthylamine dans 200 ml d'acétone, ajoute, goutte à goutte, une solution de 3,1 g d'azidure de sodium dans 15 ml d'eau et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu au toluène, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄, et chauffe à reflux pendant 3 heures la phase toluénique. On concentre sous vide et obtient 4 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

F) [1-Benzyl-4-(3,4-diméthylphényl)pipéridin-4-yl]carbamate de 2-chloroéthyle.

On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange de 4 g du composé obtenu à l'étape précédente et 10,05 g de 2-chloroéthanol dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane. On concentre sous vide et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/5 ; v/v). On obtient 2 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

G) 3-[1-Benzyl-4-(3,4-diméthylphényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.

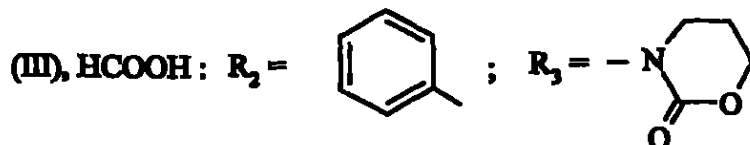
On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,4 g d'hydruide de sodium à 60 % dans l'huile dans 20 ml de DMF. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,4 g du produit attendu.

H) 3-[4-(3,4-diméthylphényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.

On laisse 2 heures sous agitation à 30°C un mélange de 1,4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,73 g de formiate d'ammonium et 0,41 g de palladium sur charbon à 10 % dans 30 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 1 g du produit attendu.

Préparation 8.16

Formiate de 3-(4-phénylpipéridin-4-yl)-1,3-oxazinan-2-one.



A) 4-[[[(3-Chloropropoxy)carbonyl]amino]-4-phénylpipéridine-1-carboxylate de benzyle.

On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange de 4 g du composé obtenu à l'étape C de la Préparation 8.12 et 5 ml de 3-chloro-1-propanol dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane. On rajoute 5 ml de 3-chloro-1-propanol puis poursuit le reflux pendant 1 heure. On rajoute 5 ml de 3-chloro-1-propanol et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide et obtient 4,14 g du produit attendu.

B) 4-(2-Oxo-1,3-oxazinan-3-yl)-4-phénylpipéridine-1-carboxylate de benzyle.

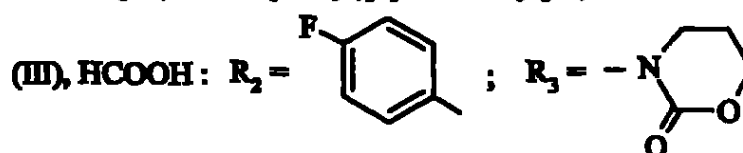
On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 4,14 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,769 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 50 ml de DMF. On concentre sous vide, reprend le résidu dans l'éther iso, et essore le précipité formé. On obtient 3,19 g du produit attendu après séchage sous vide.

C) Formiate de 3-(4-phénylpipéridin-4-yl)-1,3-oxazinan-2-one.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 3,19 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,53 g de formiate d'ammonium et 0,43 g de palladium sur charbon à 10 % dans 60 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 1 g du produit attendu.

Préparation 8.17

Formiate de 3-[4-(4-fluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-one.



A) 4-[[[(3-Chloropropoxy)carbonyl]amino]-4-(4-fluorophényl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle.

On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape G de la Préparation 8.14 et 8 g de 3-chloro-1-propanol dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu au pentane, laisse 1 heure sous agitation et essore le précipité formé. On obtient 2,5 g du produit attendu après séchage sous vide.

B) 4-(4-Fluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle.

On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 2,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,445 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 20 ml de DMF. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu par une solution tampon pH = 2, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur

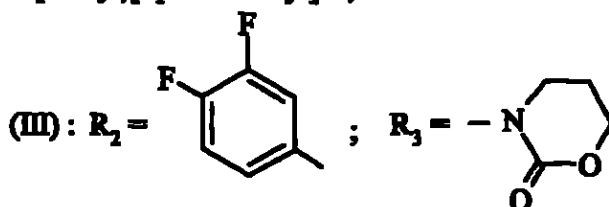
Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans le mélange éther iso/pentane, triture et essore le précipité formé. On obtient 1,1 g du produit attendu.

C) Formiate de 3-[4-(4-fluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-one.

On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 1,1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,5 g de formiate d'ammonium et 0,14 g de palladium sur charbon à 10 % dans 20 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 0,7 g du produit attendu.

Préparation 8.18

3-[4-(3,4-Difluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-one.



A) 4-(3,4-Difluorophényl)pipéridin-4-amine.

On refroidit au bain de glace un mélange de 33 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 8.8 et 18,42 g de formiate d'ammonium dans 500 ml de MeOH, ajoute 0,5 g de palladium sur charbon à 10 %, laisse 3 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA puis chauffe à 40°C pendant 1 heure. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 28 g du produit attendu.

B) 4-Amino-4-(3,4-difluorophényl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle.

A un mélange de 27,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 57,7 ml de triéthylamine dans 500 ml de DCM, on ajoute, goutte à goutte et à TA, 22,1 g de chloroformiate de benzyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 11,51 g du produit attendu.

C) 4-[[[3-Chloropropoxy)carbonyl]amino]-4-(3,4-difluorophényl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle

A un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 4,42 ml de triéthylamine dans 100 ml de DCM, on ajoute, goutte à goutte et à TA, 2,27 g de chloroformiate de 3-chloropropyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous

vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (100/2 ; v/v). On obtient 1,9 g du produit attendu.

D) 4-(3,4-Difluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle

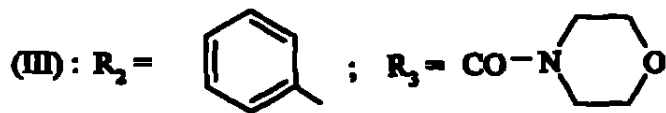
On laisse 2 heures sous agitation à TA, un mélange de 1,9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,33 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 30 ml de DMF. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'éther iso et essore le précipité formé. On obtient 1,5 g du produit attendu après séchage sous vide.

E) 3-[4-(3,4-Difluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-one.

On laisse une nuit sous agitation à TA, un mélange de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,66 g de formiate d'ammonium et 0,18 g de palladium sur charbon à 10 % dans 50 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 0,87 g du produit attendu.

Préparation 8.19

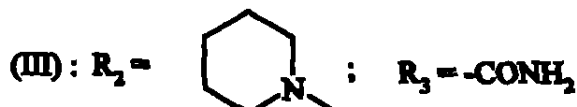
4-[(4-Phénylpipéridin-4-yl)carbonyl]morpholine.



On prépare ce composé selon les modes opératoires décrits à la Préparation 1.29 dans WO 97/10211.

Préparation 8.20

Formiate de 1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide.



A) 1'-Benzyl-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide.

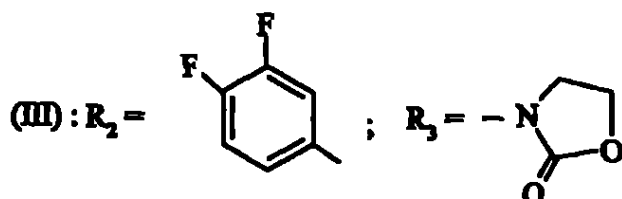
On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 3.1 dans WO 02/094821.

B) Formiate de 1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide.

On laisse 4 heures et 30 minutes un mélange de 50 g du composé obtenu à l'étape précédente, 31,4 g de formiate d'ammonium et 12,5 g de palladium sur charbon à 50 % dans 200 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 22,5 g du produit attendu.

Préparation 8.21

3-[4-(3,4-Difluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.



A) 4-[(2-Chloroéthoxy)carbonyl]amino]-4-(3,4-difluorophényl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle.

A une solution de 5 g du composé obtenu à l'étape B de la Préparation 8.18 et 4,42 ml de triéthylamine dans 100 ml de DCM, on ajoute, goutte à goutte à TA, 2,06 g de chloroformiate de 2-chloroéthyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v) On obtient 1,55 g du produit attendu.

B) 4-(3,4-Difluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle.

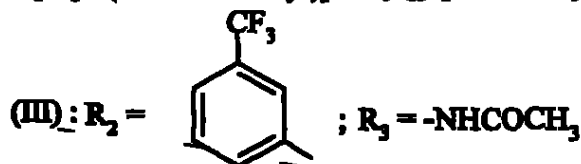
A un mélange de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de DMF, on ajoute 0,16 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'éther iso, casere le précipité formé et le sèche sous vide. On obtient 1,16 g du produit attendu.

C) 3-[4-(3,4-Difluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 1,15 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,52 g de formiate d'ammonium et 0,15 g de palladium sur charbon à 10 % dans 60 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 0,73 g du produit attendu.

Préparation 8.22

Formiate de N-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridin-4-yl]acétamide



A) 1-Benzyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridin-4-ol.

A un mélange de 24,5 g de 4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridine (commercial) et 27,6 g de K_2CO_3 dans 20 ml de DMF, on ajoute, goutte à goutte et à TA, 17,1 g de bromure de benzyle puis chauffe à 40°C pendant 2 heures et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le

résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 31 g du produit attendu.

B) N-[1-Benzyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridin-4-yl]acétamide.

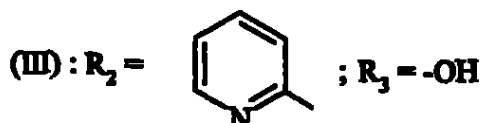
A une solution de 31 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 107 ml d'acétonitrile, on ajoute, goutte à goutte et à une température inférieure à 20°C , 88,65 ml d' H_2SO_4 à 95 % et laisse 6 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans de la glace, neutralise par ajout d'une solution concentrée de NaOH, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche. On obtient 17,7 g du produit attendu après cristallisation dans le propan-2-ol.

C) Formiate de N-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridin-4-yl]acétamide.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,5 g de formiate d'ammonium et 0,4 g de palladium sur charbon à 10 % dans 60 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 3 g du produit attendu.

Préparation 8.23

Formiate de 4-(pyridin-2-yl)pipéridin-4-ol.



A) 1-Benzyl-4-(pyridin-2-yl)pipéridin-4-ol.

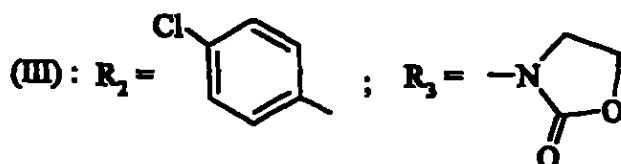
On refroidit à -70°C une solution de 22,2 g de 2-bromopyridine dans 100 ml de THF, ajoute, goutte à goutte, 87,8 ml de n-butyllithium et laisse 30 minutes sous agitation. On ajoute ensuite, goutte à goutte et à -60°C , une solution de 25,6 g de 1-benzyl-4-pipéridinone dans 100 ml de THF et laisse une nuit sous agitation en laissant remonter la température à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (90/10 ; v/v). On obtient 21,5 g du produit attendu.

B) Formiate de 4-(pyridin-2-yl)pipéridin-4-ol.

On laisse 4 heures sous agitation à TA un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3,5 g de formiate d'ammonium et 0,1 g de palladium sur charbon à 10 % dans 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 3,4 g du produit attendu.

Préparation 8.24

Chlorhydrate de 3-[4-(4-chlorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.

240
40

5 A) 1-Benzyl-4-(4-chlorophényl)pipéridine-4-carbonitrile.

A une suspension de 9,8g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 140 ml de THF et 60 ml de DMSO, on ajoute, goutte à goutte et à TA, une solution de 11,3 g de 4-chlorophénylacétonitrile et 20 g de chlorhydrate de benzyl[bis(2-chloroéthyl)]amine dans 140 ml de THF et 60 ml de DMSO puis chauffe à 70-80°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel sur de la glace, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange heptane/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 19,6 g du composé attendu.

10 B) Acide 1-benzyl-4-(4-chlorophényl)pipéridine-4-carboxylique.

On chauffe à 200°C pendant 18 heures un mélange de 19,6 g du composé obtenu à l'étape précédente et 14,15 g de KOH en pastilles dans 150 ml d'éthylèneglycol. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur de la glace, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 6,5 par ajout d'une solution d'HCl concentrée, essore le précipité formé, le lave à l'eau puis à l'acétone et le sèche. On obtient 19 g du composé attendu.

20 C) Chlorure de 1-benzyl-4-(4-chlorophényl)pipéridine-4-carbonyle, chlorhydrate.

On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange de 19 g du composé obtenu à l'étape précédente et 40,5 ml de chlorure de thionyle, puis laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu au toluène et évapore le solvant sous vide. On obtient 21 g du composé attendu que l'on utilise tel quel.

25 D) 1-Benzyl-4-(4-chlorophényl)-4-isocyanatopipéridine.

On refroidit à 0°C une suspension de 20,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 13 ml de triéthylamine dans 200 ml d'acétone, ajoute, goutte à goutte, une solution de 9,6 g d'azidure de sodium dans 50 ml d'eau, laisse 30 minutes sous agitation puis 1 heure à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu au toluène, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et chauffe à reflux pendant 4 heures la phase toluénique. Après une nuit sous agitation à TA, on évapore le solvant sous vide et obtient 10,5 g du composé attendu que l'on utilise tel quel.

30 E) [1-Benzyl-4-(4-chlorophényl)pipéridin-4-yl]carbamate de 2-chloroéthyl.

35

On chauffe à 80°C pendant 1 heure un mélange de 10,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 20 ml de 2-chloroéthanol puis laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (90/10 ; v/v). On obtient 8,3 g du composé attendu.

F) 3-[1-Benzyl-4-(4-chlorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.

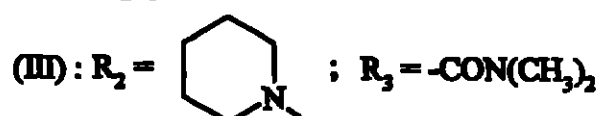
A une solution de 8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 45 ml de DMF, on ajoute, par portions et à TA, 1,73 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile puis chauffe à 50°C pendant 1 heure. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu au pentane, triture, essore le précipité formé et le lave au pentane. On obtient 6,2 g du composé attendu.

G) Chlorhydrate de 3-[4-(4-chlorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-one.

On refroidit à 0°C un mélange de 6,2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 2,3 g de K₂CO₃ dans 60 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 2,87 g de chloroformiate de 1-chloroéthyle, laisse 1 heure sous agitation à froid puis 1 heure à TA. On filtre l'insoluble et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu par 50 ml de MeOH et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide, dissout le résidu dans un mélange DCM/MeOH, ajoute sur un mélange éther/pentane, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 4,2 g du composé attendu.

Préparation 8.25

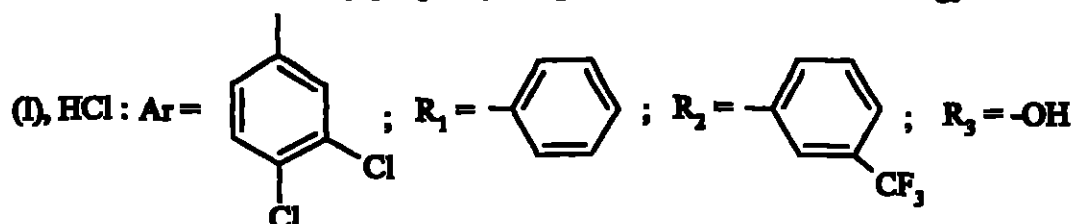
N,N-Diméthyl-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide.



On prépare ce composé selon les modes opératoires décrits à la Préparation 3.1 dans WO 02/094821.

EXEMPLE 1 : Composé n° 1

Chlorhydrate de 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre.



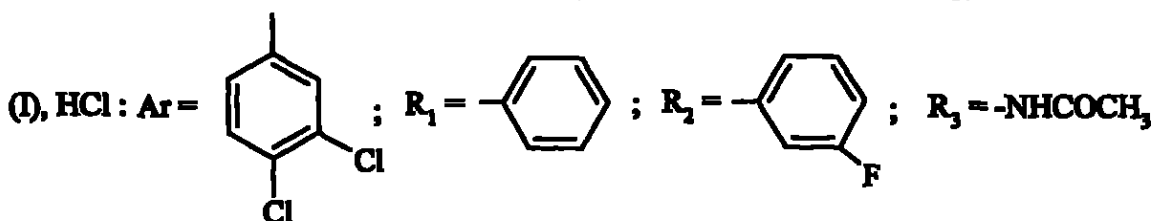
41

A une solution de 0,5 g du composé obtenu à la Préparation 7.1 dans 20 ml de DCM, on ajoute 0,337 g de 4-hydroxy-4-[3-trifluorométhyl]phényl]pipéridine (commercial) puis 0,61 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 0,0085 g d'acide acétique et laisse une nuit sous agitation à TA. On alcalinise le mélange réactionnel par ajout d'une solution à 10 % de Na₂CO₃, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/EtOH jusqu'à (98/2 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther chlorhydrique 2N, concentre sous vide, dissout le résidu dans le DCM, ajoute de l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,42 g du produit attendu.

$$\alpha_D^{20} = +30^\circ (c = 0,25 ; \text{MeOH}).$$

EXEMPLE 2 : Composé n° 3

Chlorhydrate de N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre.



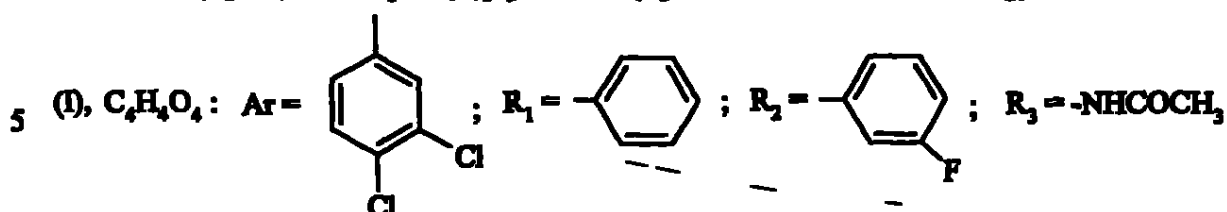
A une solution de 0,5 g du composé obtenu à la Préparation 7.1 dans 20 ml de DCM, on ajoute 0,387 g du composé obtenu à la Préparation 8.2 puis 0,61 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 0,0085 g d'acide acétique et laisse une nuit sous agitation à TA. On alcalinise le mélange réactionnel par ajout d'une solution à 10 % de Na₂CO₃, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH jusqu'à (97/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther chlorhydrique 2N, concentre sous vide, dissout le résidu dans le DCM, ajoute de l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,57 g du produit attendu.

$$\alpha_D^{20} = +29,8^\circ (c = 0,5 ; \text{MeOH}).$$

RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,9 : s : 3H ; 2,3 : mt : 2H ; 2,4-3,7 : m : 10H ; 4,0-4,75 : m : 4H ; 7,0-7,9 : m : 12H ; 8,2 : s : 1H ; 11 : se : 1H.

EXEMPLE 3 : Composé n° 4

Fumarate de N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre.

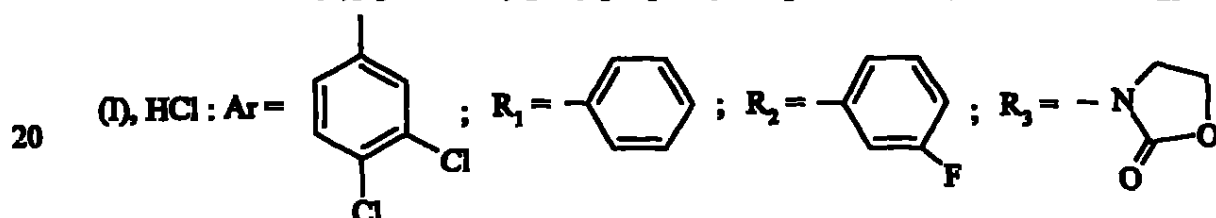


10 On chauffe à reflux une solution de 4,5 g du composé n° 3 sous forme de base libre dans 72 ml d'acétonitrile, ajoute 0,896 g d'acide fumarique et poursuit le reflux pendant 30 minutes. On refroidit le mélange réactionnel à TA et laisse 1 heure sous agitation à TA. On essore le produit cristallisé formé et le sèche sous vide. On obtient 2,3 g du produit attendu sous forme de fumarate, F = 244-245°C.

$$\alpha_D^{20} = +24,4^\circ (c = 0,25 ; MeOH).$$

15 EXEMPLE 4 : Composé n° 14

Chlorhydrate de 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3-fluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre.



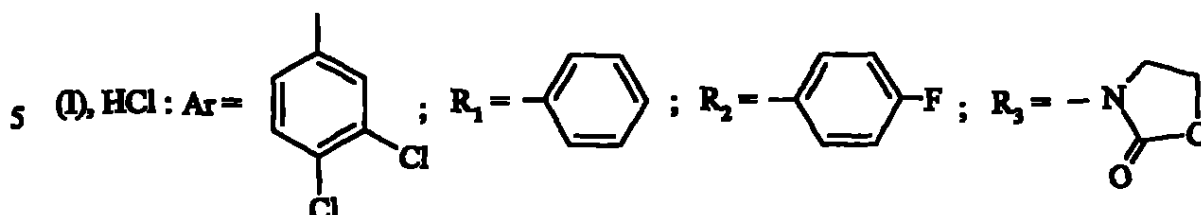
25 On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 0,5 g du composé obtenu à la Préparation 7.1, 0,36 g du composé obtenu à la Préparation 8.13, 0,58 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 0,0085 g d'acide acétique dans 50 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel par une solution à 10 % de Na_2CO_3 , lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (99/1 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute de l'éther chlorhydrique 2N, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 0,4 g du produit attendu.

$$\alpha_D^{20} = +32,4^\circ (c = 0,5 ; MeOH).$$

35 RMN¹H : DMSO- d_6 : δ (ppm) : 2,3 : mt : 2H ; 2,4-3,7 : m : 12H ; 4,0-4,75 : m : 6H ; 7,0-7,9 : m : 12H ; 11 : se : 1H.

EXEMPLE 5 : Composé n° 15

Chlorhydrate de 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(4-fluorophényl)-4,5,2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre.



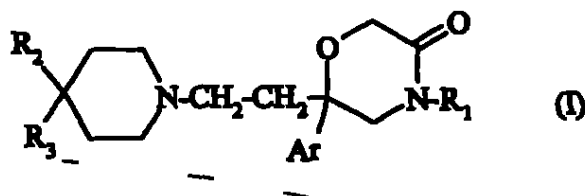
On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 0,5 g du composé obtenu à la Préparation 7.1, 0,36 g du composé obtenu à la Préparation 8.14, 0,61 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 0,0085 g d'acide acétique dans 50 ml de DCM. On lave le mélange réactionnel par une solution à 10 % de Na₂CO₃, à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH jusqu'à (100/3 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, ajoute de l'éther chlorhydrique 2N, essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 0,56 g du produit attendu.

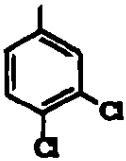
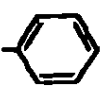
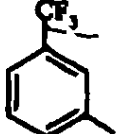
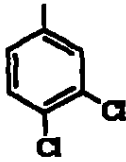
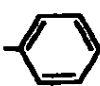
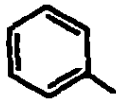
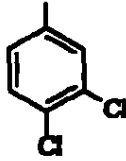
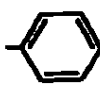
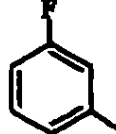
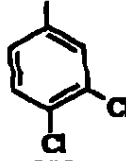
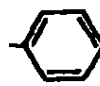
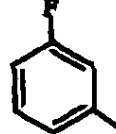
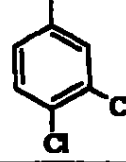
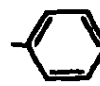
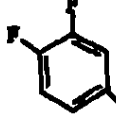
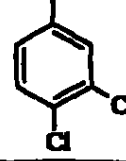
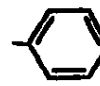
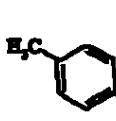
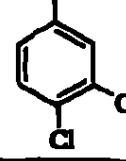
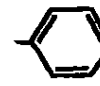
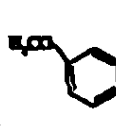
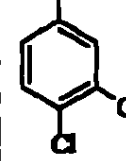
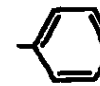
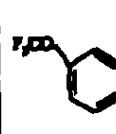
$\alpha_D^{20} = +31^\circ (c = 0,5 ; \text{MeOH}).$

RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 2,3 : mt : 2H ; 2,4-3,7 : m : 12H ; 4,0-4,75 : m : 6H ; 7,0-7,9 : m : 12H ; 11 : sc : 1H.

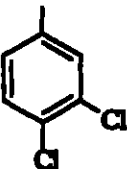
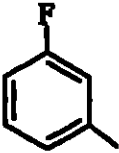
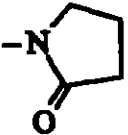
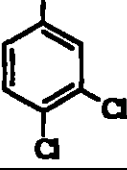
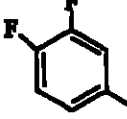
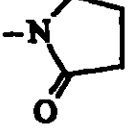
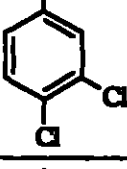
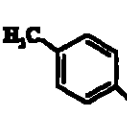
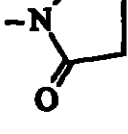
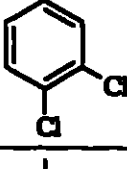
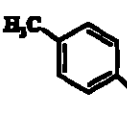
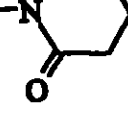
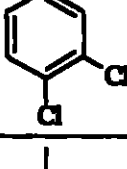
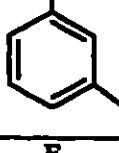
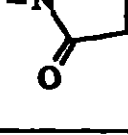
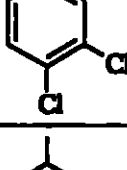
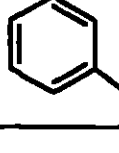
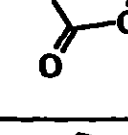
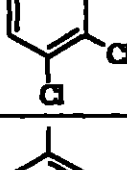
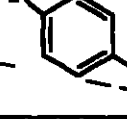
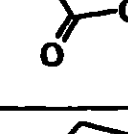
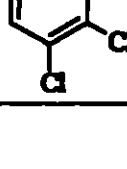
Le TABLEAU I qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau :
- dans la colonne "Sel", "-" représente un composé sous forme de base libre, alors que "HCl" représente un composé sous forme de chlorhydrate et "C₄H₄O₄" représente un composé sous forme de fumarate :

TABLEAU I



	Composés n°	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	RMN $\alpha_D^{20} = (c; MeOH)$ MH ⁺ , tr
5	1				-OH	HCl	+ 30° (c = 0,2)
10	2				-NHCOCH ₃	HCl	+ 31.8° (c = 0,5)
15	3				-NHCOCH ₃	HCl	+ 29.8° (c = 0,5)
20	4				-NHCOCH ₃	C ₄ H ₄ O ₄	+ 24.4° (c = 0,2)
25	5				-NHCOCH ₃	HCl	+ 30.4° (c = 0,5)
30	6				-NHCOCH ₃	HCl	RMN MH ⁺ = 580, tr = 6.75
35	7				-NHCOCH ₃	HCl	+ 11.4° (c = 0,5)
	8				-NHCOCH ₃	HCl	RMN MH ⁺ = 650, tr = 7.17

43

Composés n°	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	RMN $\alpha_D^{20} = (c; MeOH)$ MH^+ , tr
9					HCl	+ 31,4° (c = 0,5)
10					HCl	+ 26,8° (c = 0,5)
11					HCl	RMN $MH^+ = 606,$ tr = 7,1
12					HCl	+ 33,2° (c = 0,5)
13					HCl	+ 35,2° (c = 1)
14					HCl	+ 32,4° (c = 0,5)
15					HCl	+ 31° (c = 0,5)
16					HCl	+ 28° (c = 0,5)

5

10

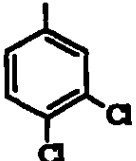
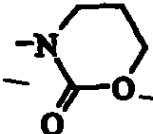
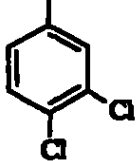
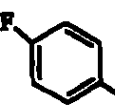
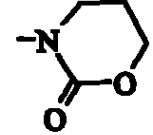
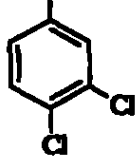
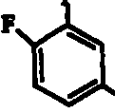
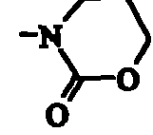
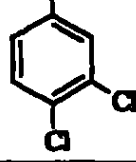
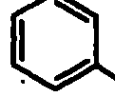
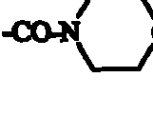
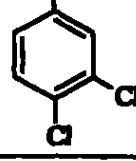
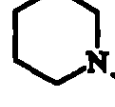
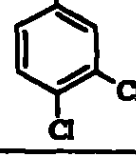
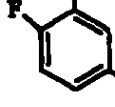
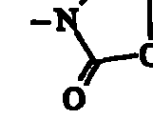
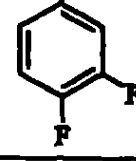
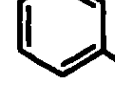
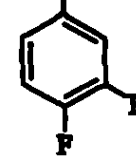
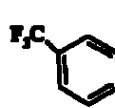
15

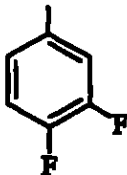
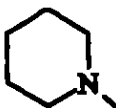
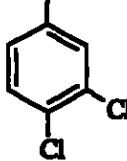
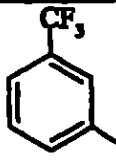
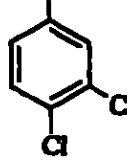
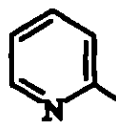
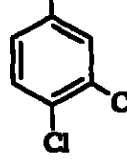
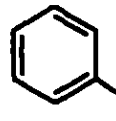
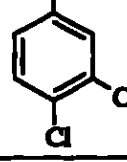
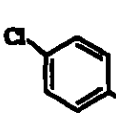
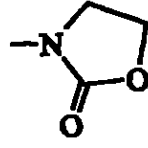
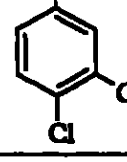
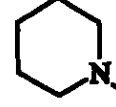
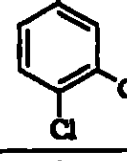
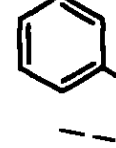
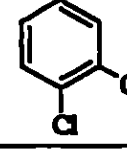
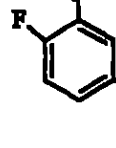
20

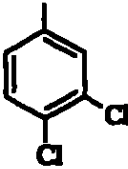
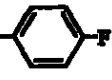
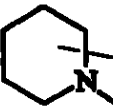
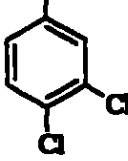
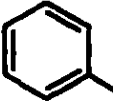
25

30

35

Composés n°	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	RMN $\alpha_D^{20} = (c; MeOH)$ MH^+ , tr
17					HCl	+ 33,2° (c = 0,5)
18					HCl	+ 37° (c = 0,5)
19					HCl	RMN $MH^+ = 644$, tr = 6,46
20					HCl	+ 29,2° (c = 0,2)
21				-CONH ₂	2HCl	+ 32,4° (c = 0,2)
22					HCl	+ 29,6° (c = 1)
23				-NHCOCH ₃	HCl	+ 23,4° (c = 0,5)
24				-NHCOCH ₃	HCl	+ 17° (c = 0,5)

Composé n°	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	RMN $\alpha_D^{20} = (c; MeOH)$ MH^+ , tr
25				-CONH ₂	2HCl	+ 18,2° (c = 0,5)
26				-NHCOCH ₃	HCl	+ 29,2° (c = 0,1)
27				-OH	HCl	+ 30,4° (c = 1)
28				-NHCOCH ₃	HCl	$MH^+ = 600$, tr = 7,02
29					HCl	$MH^+ = 662$, tr = 7,54
30				-CON(CH ₃) ₂	2HCl	$MH^+ = 621$, tr = 7,45
31				-NHCOCH ₃	HCl	$MH^+ = 584$, tr = 6,69
32				-NHCOCH ₃	HCl	$MH^+ = 620$, tr = 6,93

Composés n°	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	RMN $\alpha_D^{20} = (c; MeOH)$ MH ⁺ , tr
33				-CON(CH ₃) ₂ —	2HCl	MH ⁺ = 605, tr = 7,27
34				-NHCOCH ₃	HCl	MH ⁺ = 602, tr = 6,90

RMN¹H du composé n° 6 : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,87 : s : 3H ; 1,9-2,1 : t : 2H ;
2,25 : s : 3H ; 2,3-3,2 : m : 8H ; 3,3-3,5 : t : 2H ; 4,13 : s : 2H ; 4,42 : dd : 2H ; 7,0-7,6
: m : 10H ; 7,6-7,8 : m : 2H ; 8,0 : se : 1H ; 10,2 : se : 1H.

RMN¹H du composé n° 8 : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,9 : s : 3H ; 2,1-2,4 : m : 2H ;
2,5-3,2 : m : 8H ; 3,3-3,6 : m : 2H ; 4,1 : s : 2H ; 4,4 : dd : 2H ; 7,2-7,6 : m : 10H ; 7,7-
7,8 : 2d : 2H ; 8,2 : s : 1H ; 10,6 : se : 1H.

RMN¹H du composé n° 11 : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,7-2,2 : m : 4H ; 2,2-2,4 : t+dd
: 5H ; 2,4-3,2 : m : 10H ; 3,4-3,6 : t : 2H ; 4,14 : s : 2H ; 4,42 : dd : 2H ; 7,1-7,6 : m :
10H ; 7,6-7,8 : m : 2H ; 10,2 : se : 1H.

RMN¹H du composé n° 19 : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 1,8-1,9 : m : 2H ; 2,19 : t : 2H ;
2,3-3,2 : m : 9H ; 3,2-3,6 : m : 3H ; 3,9-4,2 : m : 4H ; 4,4 : dd : 2H ; 7,1-7,6 : m : 9H ;
7,6-7,8 : m : 2H ; 10,5 : se : 1H.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques.

L'affinité des composés pour les récepteurs aux tachykinines NK₂ a été évaluée in vitro en mesurant l'inhibition de la liaison de la [¹²⁵I]His-neurokinine A ([¹²⁵I]His-NKA) aux récepteurs clonés NK₂ humains exprimés par des cellules CHO (Y. Takeda et al., J. Neurochem., 1992, 59, 740-745).

Les essais ont été effectués selon Emonds-Alt et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 303, 1171-1179).

Les composés selon l'invention inhibent fortement la liaison [¹²⁵I]His-NKA aux récepteurs NK₂ humains clonés et exprimés dans les cellules CHO avec une constante d'inhibition K_i comprise entre 50 nM et 0,05 nM. Ainsi, le composé n° 3 possède une constante d'inhibition (K_i) égale à 0.16 nM.

25

Les composés de la présente invention ont également été évalués in vivo dans un modèle de pharmacodynamie.

Chez la souris, l'injection dans le striatum d'un agoniste spécifique du récepteur NK₂ la [Nle¹⁰]NKA(4-10) provoque un comportement de rotation qui est inhibé de manière dose-dépendante par les composés selon l'invention administrés par voie orale. Ce test a été effectué selon Poncelet et al. (Neurosci. Lett., 1993, 149, 40-42). Dans ce test, le composé n° 3 possède une dose efficace 50 (DE₅₀) de 0.023 mg par kg par voie orale.

Ces résultats pharmacologiques montrent que les composés selon l'invention, en particulier le composé n° 3, sont des antagonistes des récepteurs NK₂ en bloquant les effets pharmacologiques provoqués par la neurokinine A. De plus, ces résultats montrent que les composés selon l'invention passent bien la barrière hématoencéphalique et sont actifs par voie orale.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), ou de l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter et à prévenir toute pathologie centrale et/ou périphérique où la neurokinine A par l'intermédiaire de son récepteur NK₂, est impliquée.

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments antagonistes des récepteurs NK₂ de la neurokinine A.

Ainsi selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique et sont notamment utiles:

- comme analgésique, en particulier dans le traitement de douleurs traumatiques telles que les douleurs post-opératoires ; de la névralgie du plexus brachial ; de douleurs chroniques telles que les douleurs arthritiques due à l'ostéoartrite, l'arthrite rhumatoïde ou l'arthrite psoriasique ; de douleurs neuropathiques telles que la névralgie post-herpétique, la névralgie du trijumeau, la névralgie segmentale ou intercostale, la fibromyalgie, la causalgie, la neuropathie périphérique, la neuropathie diabétique, les neuropathies induites par une chimiothérapie, les neuropathies liées au SIDA, la névralgie occipitale, la névralgie géniculée, la névralgie glossopharyngienne ; de douleurs de l'illusion des amputés ; de diverses formes de mal de tête telle que la migraine chronique ou aiguë, de douleur temporo-mandibulaire, de douleur du sinus

maxillaire, du névralgisme facial, d'odontalgie ; de douleur du cancéreux ; de douleur d'origine viscérale ; de douleur gastro-intestinale ; de douleur due à la compression nerveuse, de douleurs dues à la pratique intensive d'un sport ; de la dysménorrhée ; de douleur menstruelle ; de douleur due à une méningite, à une arachnoïdite ; de douleur musculo-squelettique ; de douleurs du bas du dos dues à une sténose spinale, à un disque prolapsé, à une sciatique ; de douleur de l'angineux ; de douleurs dues à une spondylite ankylosante ; de douleurs liées à la goutte ; de douleurs liées aux brûlures, à la cicatrisation, à une dermatose prurigineuse ; de douleur thalamique ;

- comme anti-inflammatoire en particulier pour traiter les inflammations dans l'asthme, l'influenza, les bronchites chroniques (en particulier la bronchite chronique obstructive, COPD de l'anglais chronic obstructive pulmonary disease), les toux, les allergies, le bronchospasme et l'arthrite rhumatoïde ; les maladies inflammatoires du système gastro-intestinal par exemple la maladie de Crohn, les colites ulcéraives, les pancréatites, les gastrites, l'inflammation des intestins, les troubles causés par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les effets inflammatoires et sécrétoires dus aux infections bactériennes par exemple due au *Clostridium difficile* ; les maladies inflammatoires de la peau, par exemple l'herpès et l'eczéma ; les maladies inflammatoires de la vessie telles que la cystite et l'incontinence ; les inflammations ophtalmiques telles que la conjonctivite, la vitréorétinopathie ; les inflammations dentaires telles que gingivite et périodontite ;

- dans le traitement des maladies allergiques en particulier de la peau comme l'urticaire, les dermatites de contact, les dermatites atopiques et des maladies respiratoires comme les rhinites ;

- dans le traitement des maladies du système nerveux central en particulier des psychoses telles que la schizophrénie, la manie et la démence ; des troubles cognitifs telle que la maladie d'Alzheimer, l'anxiété, la démence liée au SIDA ; des neuropathies diabétiques ; de la dépression ; de la maladie de Parkinson ; de la dépendance aux drogues ; des abus de substances ; des troubles de la vigilance, du sommeil, du rythme circadien, de l'humeur, de l'épilepsie ; du syndrome de Down ; de la chorée d'Huntington ; des troubles somatiques liés au stress ; des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Pick, la maladie de Creutzfeldt-Jacob ; des troubles liés à la panique, à la phobie, au stress ; des troubles obsessionnels compulsifs ; des tics ; des troubles bipolaires ; des troubles schizo-affectifs ; des troubles de la personnalité ; des troubles liés aux déficits d'attention ou d'hyperactivité ;

- dans le traitement des modifications de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique durant les processus inflammatoires et auto-immuns du système nerveux central, par exemple lors d'infections liées au SIDA ;

- comme myorelaxant et antispasmodique ;

5 - dans le traitement des nausées et vomissements aigus ou retardés et anticipés, par exemple les nausées et vomissements induits par des drogues comme les agents utilisés en chimiothérapie lors d'un cancer ; par thérapies par rayons lors d'irradiations du thorax ou de l'abdomen dans le traitement du cancer, de carcinoïdose ; par ingestion de poison ; par des toxines dues à des désordres métaboliques ou infectieux
10 comme les gastrites, ou produites lors d'infection gastro-intestinale bactérienne ou virale ; lors d'une grossesse ; lors de troubles vestibulaires telles que le mal des transports, les vertiges, le syndrome de Ménière ; lors des maladies post-opératoires ; les nausées et vomissements induits par dialyse, par les prostaglandines ; par obstructions gastro-intestinales ; lors de motilité gastro-intestinale réduite ;
15 douleurs viscérales par infarctus du myocarde ou péritonite ; lors de migraine ; lors du mal d'altitude ; par ingestion d'analgésiques opiacés comme la morphine ; lors de reflux gastro-oesophagien ; lors d'indigestion acide ou de surconsommation de nourriture ou de boisson, lors d'acidité ou aigreur gastrique, régurgitation, brûlure d'estomac, par exemple épisodiques, nocturnes ou induites par un repas et dyspepsie ;

20 - dans le traitement des maladies du système gastro-intestinal telles que le syndrome du colon irritable, les ulcères gastriques et duodénaux, les ulcères oesophagiques, les diarrhées, les hypersécrétions, les lymphomes, les gastrites, les reflux gastro-oesophagiens, l'incontinence fécale, la maladie de Hirschsprung ;

25 - dans le traitement des maladies de la peau telles que le psoriasis, les prurits, les brûlures, notamment les coups de soleil ;

- dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire telles que l'hypertension, les aspects vasculaires de la migraine, les oedèmes, la thrombose, l'angine de poitrine, les spasmes vasculaires, les maladies circulatoires dues à une vasodilatation, la maladie de Raynaud, les fibroses, les maladies du collagène,
30 l'athérosclérose, la prééclampsie ;

- dans le traitement des cancers du pignon à petites cellules et à grandes cellules ; des cancers du sein ; des tumeurs cérébrales ; des adéno-carcinomes de la sphère urogénitale ; dans le traitement adjuvant pour prévenir les métastases ;

35 - les maladies de démyélination telles que la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique ;

- dans le traitement des maladies du système immunitaire liées à la suppression ou à la stimulation des fonctions des cellules immunes par exemple l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn, le diabète, le lupus, les réactions de rejet après transplantation ;

5 - dans le traitement des troubles de la miction en particulier la pollakiurie, l'incontinence d'effort, l'incontinence d'urgence, l'incontinence post-partum ;

- dans le traitement de l'hypertrophie de la prostate ;

- dans le traitement de la réticulose histiocytaire comme dans les tissus lymphatiques ;

10 - comme anorexigène ;

- dans le traitement de l'emphysème ; du syndrome de Reiter ; des hémorroïdes ;

- dans le traitement des troubles oculaires telles que le glaucome, l'hypertension oculaire, le myosis, l'excès de larmes ;

15 - dans le traitement ou la prévention d'une attaque, de l'épilepsie, des traumatismes de la tête, des traumatismes du cordon spinal, des lésions ischémiques cérébrales dûes à une attaque ou à une occlusion vasculaire ;

- dans le traitement des troubles de la fréquence et du rythme cardiaque, en particulier ceux qui sont occasionnés par la douleur ou le stress ;

20 - dans le traitement des peaux sensibles et pour prévenir ou combattre les irritations de la peau ou des muqueuses, les pellicules, les érythèmes ou les prurits ;

- dans le traitement des troubles neurologiques de la peau tels que lichens, prurigos, toxidermies prurigineuses, prurits sévères d'origine neurogène ;

- dans le traitement des ulcères et de toutes maladies causées par *Helicobacter Pylori* ou une bactérie uréase positive gram négative ;

25 - dans le traitement des maladies causées par l'angiogénèse ou dont l'angiogénèse est un symptôme ;

- dans le traitement des algies oculaires et/ou palpébrales et/ou les dysesthésies oculaires ou palpébrales ;

- comme antiperspirant.

30 Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement du syndrome du colon irritable (IBS) ; de la fibromyalgie ; de la douleur neuropathique ; du syndrome de fatigue chronique ; de la migraine ; de la douleur faciale atypique ; de la maladie de Crohn ; des colites ulcéraires ; de la constipation ; des diarrhées ; du reflux gastro-oesophagien ; des gastrites ; des pancréatites ; de la dépression majeure ; de l'anxiété tel que l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale, phobique et la panique ; des troubles obsessionnels

35

compulsifs ; des tics ; de la manie ; des troubles bipolaires ; de la schizophrénie ; des troubles schizoaffectifs ; des troubles de la personnalité ; des désordres psychotiques ; des troubles liés aux déficits d'attention ou d'hyperactivité ; des troubles dus à l'usage de substances addictives ; de l'hypertrophie de la prostate.

5 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un solvat ou hydrate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

15 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des

20 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

30 A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Composé selon l'invention	:-	50,0 mg
Mannitol	:	223,75 mg
Croscarmellose sodique	:	6,0 mg
Amidon de maïs	:	15,0 mg
35 Hydroxypropyl-méthylcellulose	:	2,25 mg
Stéarate de magnésium	:	3,0 mg

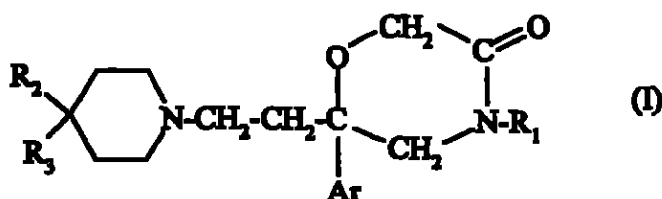
Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- 10
- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
 - R_1 représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy ;
 - R_2 représente :

15

 - . un pyridyle ;
 - . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;
 - . un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;
 - R_2 peut de plus représenter :

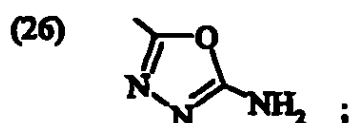
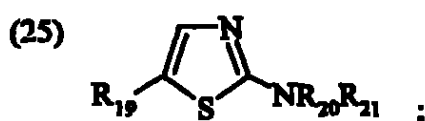
20

 - . un radical hétérocyclique choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine lorsque R_3 représente un cyano ou un groupe $-CONR_{11}R_{12}$;
 - R_3 représente un groupe choisi parmi :

25

 - (1) un atome d'hydrogène ;
 - (2) (C₁-C₄)alkyle ;
 - (3) (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;
 - (4) cyano ;
 - (5) $-(CH_2)_q-OH$;
 - (6) $-(CH_2)_q-O-(C_1-C_4)alkyle$;
 - (7) $-(CH_2)_q-O-CO-R_4$;
 - (8) $-(CH_2)_q-O-CO-NH-(C_1-C_4)alkyle$;
- 30
- 35

- (9) -NR₅R₆ ;
 (10) -(CH₂)_q-NR₇COR₈ ;
 (11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₉ ;
 (12) -(CH₂)_q-NR₇SO₂R₁₀ ;
 (13) -(CH₂)_q-NR₇CONR₁₁R₁₂ ;
 (14) -CH₂NR₁₃R₁₄ ;
 (15) -CH₂-CH₂NR₁₃R₁₄ ;
 (16) -COOH ;
 (17) -COO-(C₁-C₄)alkyle ;
 (18) -CONR₁₁R₁₂ ;
 (19) -CH₂-COOH ;
 (20) -CH₂-COO-(C₁-C₄)alkyle ;
 (21) -CH₂-CONR₁₁R₁₂ ;
 (22) -O-CH₂CH₂OR₁₅ ;
 (23) -NR₇COCOR₁₆ ;
 (24) -CONR₇-NR₁₇R₁₈ ;



- q est 0, 1 ou 2 ;

- R₄ représente un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;

- R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₆ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un benzyle ou un phényle ; ou R₅ et R₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée ou substituée en position 4 par un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R₈ représente un atome d'hydrogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un vinylic ; un phényle ; un benzyle ; un pyridyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;

- ou R₇ et R₈ ensemble représentant un groupe -(CH₂)_p ;

- p est 3 ou 4 ;
- R₉ représente un (C₁-C₄)alkyle ou un phényle ;
- ou R₇ et R₉ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_n ;
- n est 2 ou 3 ;
- 5 - R₁₀ représente un (C₁-C₄)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₄)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino
- 10 libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₄)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₁₁ et R₁₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₁₂ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle
- 15 ; ou R₁₁ et R₁₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- ou R₇ et R₁₂ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_m ;
- m est 2 ou 3 ;
- 20 - R₁₃ et R₁₄ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₁₄ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- R₁₅ représente un atome d'hydrogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;
- 25 - R₁₆ représente un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₁₇ et R₁₈ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- ou bien R₁₇ et R₁₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine ;
- 30 - R₁₉ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₂₀ et R₂₁ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₂₁ peut de plus représenter un formyle ou un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;
- 35 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

- Ar représente un phényle disubstitué par un atome d'halogène ;

- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome d'halogène ;

- R₂ représente :

. un pyridyle ;

. un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;

. R₂ peut de plus représenter un radical hétérocyclique choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazétidine lorsque R₃ représente un groupe -CONR₁₁R₁₂ ;

- R₃ représente un groupe choisi parmi :

(5) -(CH₂)_q-OH dans lequel q est 0 ;

(10) -(CH₂)_q-NR₇COR₈ dans lequel q est 0 ;

(11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₉ dans lequel q est 0 ;

(18) -CONR₁₁R₁₂ ;

- R₇, R₈, R₉, R₁₁ et R₁₂ étant tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- Ar représente un 3,4-dichlorophényle ou un 3,4-difluorophényle ;

- R₁ représente un phényle, un 4-chlorophényle, un 4-fluorophényle, un 3,4-difluorophényle ;

- R₂ représente :

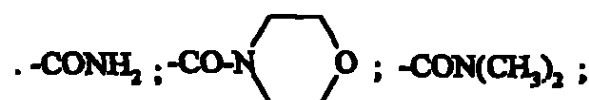
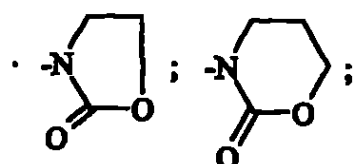
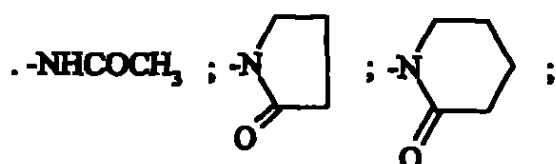
. un pyridin-2-yle ;

. un phényle, un 4-chlorophényle, un 3-fluorophényle, un 4-fluorophényle, un 3,4-difluorophényle, un 3-méthylphényle, un 3,4-diméthylphényle, un 4-méthoxyphényle, un 3-(trifluorométhyl)phényle, un 4-(trifluorométhyl)phényle, un 4-(trifluorométhoxy)phényle ;

. R₂ peut de plus représenter un pipéridin-1-yle lorsque R₃ représente un groupe -CONH₂ ou un groupe CON(CH₃)₂ ;

- R₃ représente un groupe choisi parmi :

. un hydroxy ;



à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composé selon la revendication 1 de formule (I) choisi parmi :

- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(4-méthylphényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(4-méthoxyphényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3-fluorophényl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;

- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3,4-difluorophényl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;

- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(4-méthylphényl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;

- 1'-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4'-(4-méthylphényl)-1-4'-bipipéridin-2-one, isomère dextrogyre ;

- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3-méthylphényl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3-fluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 5 - 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(4-fluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3,4-diméthylphényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 10 - 3-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-one, isomère dextrogyre ;
- 3-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-one, isomère dextrogyre ;
- 3-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-one, isomère dextrogyre ;
- 15 - 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 1'-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide, isomère dextrogyre ;
- 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-[4-(3,4-difluorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- 20 - N-[1-[2-[2-(3,4-difluorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;
- N-[1-[2-[2-(3,4-difluorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-[4-(trifluorométhyl)phényl]pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;
- 25 - 1'-[2-[2-(3,4-difluorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide, isomère dextrogyre ;
- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;
- 30 - 6-(3,4-dichlorophényl)-6-[2-(4-hydroxy-4-pyridin-2-ylpipéridin-1-yl)éthyl]-4-phénylmorpholin-3-one, isomère dextrogyre ;
- N-[1-[2-[4-(4-chlorophényl)-2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]acétamide ;
- 4-(4-chlorophényl)-6-[2-[4-(4-chlorophényl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-6-(3,4-dichlorophényl)morpholin-3-one ;
- 35 - 1'-[2-[4-(4-chlorophényl)-2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-N,N-diméthyl-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide ;

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-fluorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]acétamide ;
- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-fluorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-4-(3,4-difluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide ;
- 1'-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-fluorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-N,N-diméthyl-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide ;
- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(3,4-difluorophényl)-5-oxo-morpholin-2-yl]éthyl]-4-phénylpipéridin-4-yl]acétamide ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

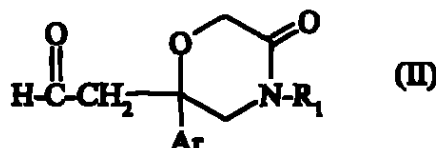
5. Composé selon la revendication 1 de formule (I) qui est le :

- N-[1-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-oxo-4-phénylmorpholin-2-yl]éthyl]-4-(3-fluorophényl)pipéridin-4-yl]acétamide, isomère dextrogyre ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :



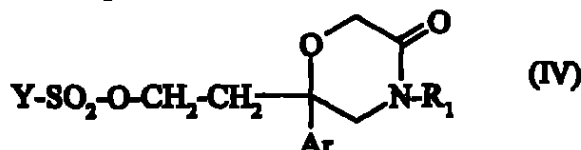
dans laquelle Ar et R₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, avec un composé de formule :



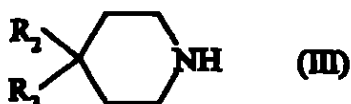
dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, en présence d'un acide, dans un solvant, puis on réduit le sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que :

on fait réagir un composé de formule :

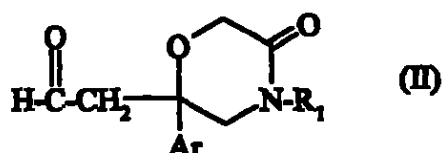


dans laquelle Ar et R₁ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, et Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle, avec un composé de formule :



dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1.

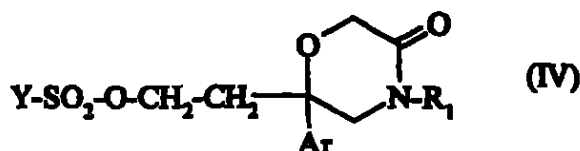
8. Composé de formule :



dans laquelle :

- 15
- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
 - R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

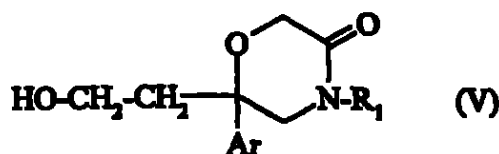
9. Composé de formule :



dans laquelle :

- 25
- Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle ;
 - Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
 - R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

10. Composé de formule :

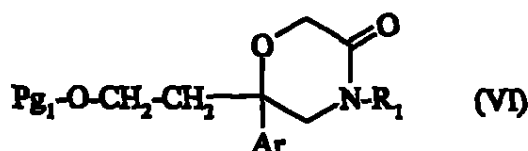


dans laquelle :

- 35
- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;

- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

11. Composé de formule :



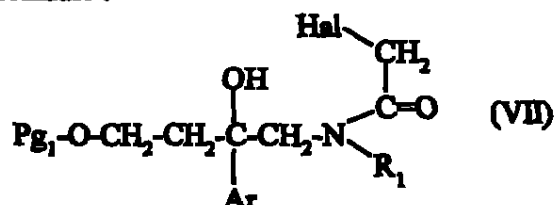
dans laquelle :

- Pg₁ représente un radical tétrahydropyran-2-yle, benzoyle ou (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;

- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;

- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

12. Composé de formule :



dans laquelle :

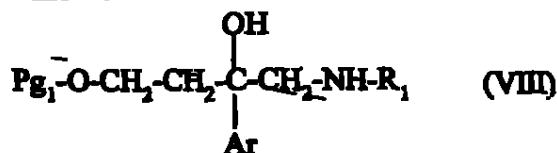
- Hal représente un atome de chlore ou de brome ;

- Pg₁ représente un radical tétrahydropyran-2-yle, benzoyle ou (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;

- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;

- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

13. Composé de formule :



dans laquelle :

- Pg₁ représente un radical tétrahydropyran-2-yle, benzoyle ou (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;

- Ar représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
- R₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy.

14. Composé de formule :



dans laquelle :

- R₂ représente :

- . un pyridyle ;
- . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;
- . un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou deux fois par un ou deux substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy ;

- R₃ représente un groupe :

(11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₉ ;

- q est 0, 1 ou 2 ;

- R₇ et R₉ ensemble représentent un groupe -(CH₂)_n ;

- n est 2 ou 3 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

15. Médicament, caractérisé en ce qu'il contient un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

16. Composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention du syndrome du colon irritable (IBS) ; de la fibromyalgie ; de la douleur

53

neuropathique ; du syndrome de fatigue chronique ; de la migraine ; de la douleur faciale atypique ; de la maladie de Crohn ; des colites ulcératives ; de la constipation ; des diarrhées ; du reflux gastro-oesophagien ; des gastrites ; des pancréatites ; de la dépression majeure ; de l'anxiété tel que l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale, phobique et la panique ; des troubles obsessionnels compulsifs ; des tics ; de la manie ; des troubles bipolaires ; de la schizophrénie ; des troubles schizoaffectifs ; des troubles de la personnalité ; des désordres psychotiques ; des troubles liés aux déficits d'attention ou d'hyperactivité ; des troubles dus à l'usage de substances addictives ; de l'hypertrophie de la prostate.

5

10

15

20

25

30

35

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(18) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de publicación internacional

WO 2006/021654 A1

(43) Fecha de publicación internacional
2 Marzo 2006 (02.03.2006)

(31) Clasificación internacional de Patentes⁷:
C07D 413/08 (2006.01) C07D 285/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A81K 31/537 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2005/001852

(22) Fecha de presentación internacional:
20 Julio 2005 (20.07.2005)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
0408222 23 Julio 2004 (23.07.2004) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, 75013 París (FR).

(72) Inventores; e
(73) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
EMONDS-ALT, Xavier [FR/FR]; 255, chemin de Valère, F-34880 Combailaux (FR). PROIETTO, Vincenzo [IT/FR]; 1, Cour de Merle, F-34880 Saint-Georges-d'Orques (FR).

(74) Agente : KUGEL, Dominique; Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 París (FR).

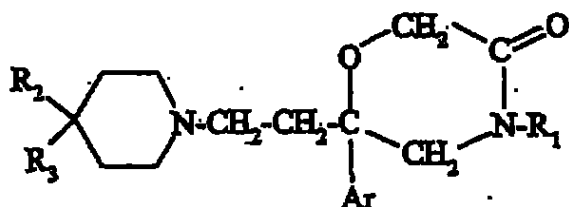
(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (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, LV, 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).

Publicada:
— Con informe de búsqueda internacional.
— Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 4-ARILMORFOLIN-3-ONA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(57) Resumen: La invención tiene por objeto compuestos que responden a la fórmula (I) en la que : Ar representa un fenilo mono- o disustituido ; R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido ; R₂ representa un piridilo; un fenilo no sustituido o sustituido, un bencilo no sustituido o sustituido sobre el fenilo; R₃ puede además representar un radical heterocíclico; R₃ representa diferentes valores. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

WO 2006/021654 A1

55

DERIVADOS DE LA 4-ARILMORFOLIN-3-ONA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de la 4-arilmorfolin-3-ona, su preparación y su aplicación en terapéutica.

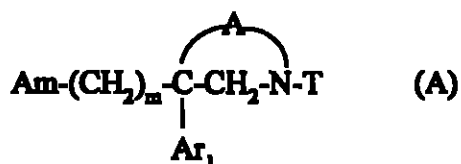
5 Los compuestos según la presente invención presentan una afinidad muy fuerte por los receptores NK₂ humanos de la neurocinina A.

La neurocinina A (NKA, por sus siglas en francés) pertenece a un grupo de neuropéptidos denominados taquicinas o neurocininas que incluyen la sustancia P (SP) y la neurocinina B (NKB, por sus siglas en francés). Los efectos biológicos de la neurocinina A así como otras taquicinas están mediados por receptores específicos de la familia de los receptores en siete dominios transmembrana acoplados a las proteínas G que se denominan: NK₁, NK₂ y NK₃. El receptor NK₂ de las taquicinas fija la neurocinina A mientras que los receptores NK₁ y NK₃ fijan respectivamente la sustancia P y la neurocinina B (Pennefather J.N. et al., Life Sci., 2.004, 74, 1.445-1.463). Los receptores NK₂ de las taquicinas se expresan muy ampliamente en el sistema nervioso periférico, donde median gran variedad de efectos producidos por la neurocinina A, especialmente y de manera no limitante en el sistema respiratorio (broncoconstricción, tos, inflamación, hiperactividad bronquial,..) (Joos G.F., Handb. Exp. Pharm., 2.004, 164, 491-510; Advenier C. et al., Eur. Respir. J., 1.997, 10, 1.892-1.906), gastrointestinal (inflamación, infección, motricidad, dolor, ...) (Holzer P, Handb. Exp. Pharm., 2.004, 164, 511-558) y urinario (hiperactividad vesical, inflamación, infección, ...) (Kiss S. et al., Neurosci. Lett., 2.001, 313, 57-60 ; Warner F.J. et al., Eur. J. Pharmacol., 2.002, 438, 171-177). El receptor NK₂ de las taquicinas se expresa también en el cerebro (Hagan R.M. et al., Regul. Pept., 1.993, 46, 9-19 ; Steinberg R. et al, Eur. J. Neurosci., 1.998, 10, 2.337-2.345 ; Bensaid M. et al., Neurosci. Lett., 2.001, 303, 25-28 ; Saffroy M. et al., J. Neurochem., 2.001, 79, 985-996; Saffroy M. et al., Neuroscience, 2.003, 116, 761-773) y la médula espinal (Yashpal K. et al., Brain Res., 1.990, 506, 59-266) donde media los efectos centrales de la neurocinina A.

A modo de ejemplo, los numerosos experimentos dados muestran que el bloqueo del receptor NK₂ de las taquicinas por un antagonista puede ser un tratamiento de la depresión mayor (Emonds-Alt, Handb Exp. Pharm., 2.004, 219-244) así como de los trastornos funcionales y los dolores gastrointestinales tales como el síndrome del colon irritable (IBS, por sus siglas en inglés) (Emonds-Alt, Handb Exp. Pharm., 2.004, 219-244 ; Lecci A. et al., Br. J. Pharmacol., 2.004, 141, 1.249-1.263).

35 Las numerosas patentes o solicitudes de patente describen los compuestos

activos en los receptores de las taquiclininas. De este modo la solicitud de patente internacional WO 96/23787 se refiere a los compuestos de fórmula:

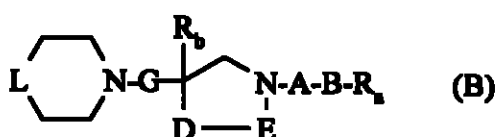


en la que principalmente:

- 5
- A puede representar el radical bivalente $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$;
 - Am, m, Ar₁ y T tienen diferentes valores.

Los compuestos (A) presentan afinidad por los receptores NK₁, NK₂ o NK₃ de las taquiclininas en general.

La solicitud de patente europea EP-A-0 778 893 se refiere a los compuestos de
10 fórmula:



en la que principalmente:

- D-E pueden representar un radical bivalente $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- L, G, E, A, B, R_a y R_b tienen diferentes valores.

15 Los compuestos (B) son antagonistas a la vez que receptores NK₁ y receptores NK₂ de las taquiclininas.

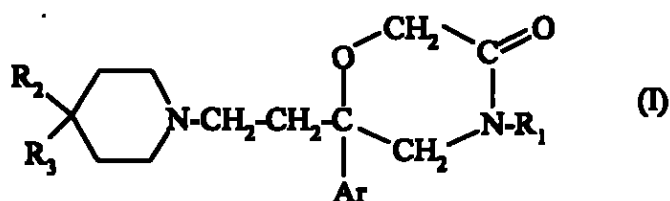
La solicitud de patente internacional WO 00/34274 se refiere a derivados de la ciclohexilpiperidina que son antagonistas a la vez de los receptores NK₁ de la sustancia P y los receptores NK₂ de la neurocinina A.

20 La solicitud de patente internacional WO 02/094821 se refiere a derivados de morfolina que son antagonistas a la vez de receptores NK₂ humanos y receptores NK₃ humanos de las taquiclininas.

Se han encontrado ahora nuevos compuestos que presentan fuerte afinidad por los receptores NK₂ humanos de la neurocinina A y que son antagonistas de dichos
25 receptores.

Además, los compuestos según la presente invención presentan una buena biodisponibilidad cuando se administran por vía oral y pasan la barrera hematoencefálica.

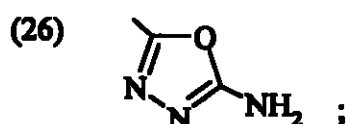
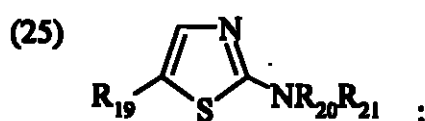
La presente invención tiene por objeto compuestos que responden a la fórmula
30 (I):



en la que:

- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄);
- R₂ representa:
 - . un piridilo;
 - . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;
 - . un bencilo no sustituido o sustituido en el fenilo una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;
- R₂ puede representar además:
 - . un radical heterocíclico seleccionado entre: azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina o perhidroazepina cuando R₃ representa un ciano o un grupo -CONR₁₁R₁₂;
- R₃ representa un grupo seleccionado entre:
 - (1) un átomo de hidrógeno;
 - (2) alquilo (C₁-C₄);
 - (3) [alquil (C₁-C₄)]carbonilo;
 - (4) ciano;
 - (5) -(CH₂)_q-OH ;
 - (6) -(CH₂)_q-O-alquilo (C₁-C₄);
 - (7) -(CH₂)_q-O-CO-R₄;
 - (8) -(CH₂)_q-O-CO-NH-alquilo (C₁-C₄);
 - (9) -NR₅R₆;
 - (10) -(CH₂)_q-NR₇COR₈;
 - (11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₉;
 - (12) -(CH₂)_q-NR₇SO₂R₁₀;
 - (13) -(CH₂)_q-NR₇CONR₁₁R₁₂;

- (14) $-\text{CH}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;
 (15) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;
 (16) $-\text{COOH}$;
 (17) $-\text{COO}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 5 (18) $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$;
 (19) $-\text{CH}_2\text{COOH}$;
 (20) $-\text{CH}_2\text{COO}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 (21) $-\text{CH}_2\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$;
 (22) $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{16}$;
 10 (23) $-\text{NR}_7\text{COCOR}_{18}$;
 (24) $-\text{CONR}_7\text{-NR}_{17}\text{R}_{18}$;



- 16 - q es 0, 1 ó 2;
 - R_4 representa: un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) no sustituido o sustituido por uno o varios metilos; un fenilo; un piridilo;
 - R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); R_6 puede representar además un [cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_7$)]metilo, un bencilo o un fenilo o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo seleccionado entre: la azetidina, la pirrolidina,
 20 la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina, la perhidroazepina o la piperazina no sustituida o sustituida en la posición 4 por un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 - R_7 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 25 - R_8 representa un átomo de hidrógeno; un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); un vinilo; un fenilo; un bencilo; un piridilo; un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) no sustituido o sustituido por uno o varios metilos; un furilo; un tienilo; un pirrolilo; un imidazolio;
 - o R_7 y R_8 representan juntos un grupo $-(\text{CH}_2)_p$;
 - p es 3 ó 4;
 30 - R_9 representa un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o un fenilo;
 - o R_7 y R_9 representan juntos un grupo $-(\text{CH}_2)_n$;

- n es 2 ó 3;
- R₁₀ representa un alquilo (C₁-C₄); un amino libre o sustituido por uno o dos alquilos (C₁-C₄); un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un trifluorometilo, un hidroxilo, un alcoxi (C₁-C₄), un carboxi, un [alcoxi (C₁-C₄)]carbonilo, un [alquil (C₁-C₄)]carbonilo, un ciano, un nitró, un amino libre o sustituido por uno o dos alquilos (C₁-C₄), siendo dichos sustituyentes idénticos o diferentes;
- R₁₁ y R₁₂ representan cada uno independientemente un hidrógeno o un alquilo (C₁-C₄); R₁₂ puede representar además: un cicloalquilo (C₃-C₇), un [cicloalquil (C₃-C₇)]metilo, un hidroxilo, un alcoxi (C₁-C₄), un bencilo o un fenilo o R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo seleccionado entre: azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina o perhidroazepina;
- o R₇ y R₁₂ representan juntos un grupo -(CH₂)_m;
- m es 2 ó 3;
- R₁₃ y R₁₄ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo (C₁-C₄); R₁₄ puede representar además un [cicloalquil (C₃-C₇)]metilo o un bencilo;
- R₁₅ representa: un átomo de hidrógeno; un alquilo (C₁-C₄); un formilo; un [alquil (C₁-C₄)]carbonilo;
- R₁₆ representa un alcoxi (C₁-C₄);
- R₁₇ y R₁₈ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo (C₁-C₄);
- o bien R₁₇ y R₁₈ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo seleccionado entre: pirrolidina, piperidina o morfolina;
- R₁₉ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo (C₁-C₄);
- R₂₀ y R₂₁ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo (C₁-C₄); R₂₁ puede representar además un formilo o un [alquil (C₁-C₄)]carbonilo.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden constar de uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir pues en forma de enantiómeros o de diastereómeros. Estos enantiómeros, diastereómeros así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente

aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) también forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos forman parte también de la invención.

Por átomo de halógeno se entiende un átomo de: bromo, cloro, flúor o yodo.

Por alquilo (C_1-C_4), se entiende un radical alquilo lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono, tal como el radical: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

Por alcoxi (C_1-C_4) se entiende un radical alcoxi lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono, tal como el radical: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi.

Por cicloalquilo (C_3-C_7) se entiende un grupo alquilo cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, tal como el grupo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Entre los compuestos de la fórmula (I), objetos de la invención, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

- Ar representa un fenilo disustituido por un átomo de halógeno;
- y/o R_1 representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por un átomo de halógeno;
- y/o R_2 representa:
 - . un piridilo;
 - . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C_1-C_4), un alcoxi (C_1-C_4), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;
 - . R_2 puede representar además un radical heterocíclico seleccionado entre: la azetidina, la pirrolidina, la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina o la perhidroazetidina cuando R_3 representa un grupo $-CONR_{11}R_{12}$;
- y/o R_3 representa un grupo seleccionado entre:
 - (5) $-(CH_2)_q-OH$ en el que q es 0;
 - (10) $-(CH_2)_q-NR_7COR_8$ en el que q es 0;
 - (11) $-(CH_2)_q-NR_7COOR_8$ en el que q es 0;
 - (18) $-CONR_{11}R_{12}$;
- siendo R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} y R_{12} como se define para un compuesto de

fórmula (I);

en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

Entre los compuestos de este último grupo, se pueden citar los compuestos de fórmula (I) para los cuales:

- Ar representa un fenilo disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por un átomo de halógeno;
- R₂ representa:
 - . un piridilo;
 - . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;
 - . R₂ puede representar además un radical heterocíclico seleccionado entre: la azetidina, la pirrolidina, la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina o la perhidroazetidina cuando R₃ represente un grupo -CONR₁₁R₁₂;
- R₃ representa un grupo seleccionado entre:
 - (5) -(CH₂)_q-OH en el que q es 0;
 - (10) -(CH₂)_q-NR₇COR₈ en el que q es 0;
 - (11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₈ en el que q es 0;
 - (18) -CONR₁₁R₁₂;
- siendo R₇, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ como se define para un compuesto de fórmula (I);

en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

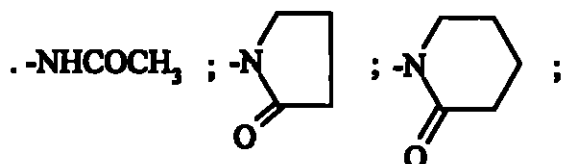
Entre estos últimos compuestos se pueden citar los compuestos de fórmula (I) para los que:

- Ar representa un 3,4-diclorofenilo o un 3,4-difluorofenilo;
- R₁ representa: un fenilo, un 4-clorofenilo, un 4-fluorofenilo, un 3,4-difluorofenilo;
- R₂ representa:
 - . un piridin-2-ilo;
 - . un fenilo, un 4-clorofenilo, un 3-fluorofenilo, un 4-fluorofenilo, un 3,4-difluorofenilo, un 3-metilfenilo, un 3,4-dimetilfenilo, un 4-metoxifenilo, un 3-(trifluorometil)fenilo, un 4-(trifluorometil)fenilo, un 4-(trifluorometoxi)fenilo;

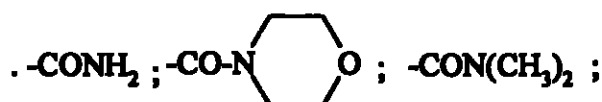
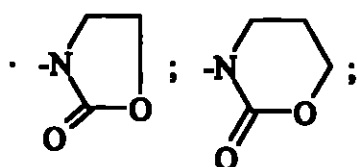
. R_2 puede representar además un piperidin-1-ilo cuando R_3 represente un grupo $-\text{CONH}_2$ o un grupo $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$;

- R_3 representa un grupo seleccionado entre:

. un hidroxil;



5



en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

10 Entre los compuestos de fórmula (I), objetos de la invención, se pueden citar particularmente los compuestos siguientes:

- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;

15 - N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;

- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;

- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;

20 - N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;

- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;

25 - N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;

- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;

- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3,4-difluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-

- il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(4-metilfenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)]piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
 - 1'-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4'-(4-metilfenil)-1-4'-
- 5 bipiperidin-2-ona, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3-metilfenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)]piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
 - 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)]piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 10 - 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(4-fluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)]piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3,4-dimetilfenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)]piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
 - 3-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-il]-
- 15 1,3-oxazinan-2-ona, isómero dextrógiro;
- 3-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(4-fluorofenil)]piperidin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona, isómero dextrógiro;
 - 3-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3,4-difluorofenil)]piperidin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona, isómero dextrógiro;
- 20 - 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 1'-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-1,4'-bipiperidin-4'-carboxamida, isómero dextrógiro;
 - 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3,4-difluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
- 25 il)]piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- N-[1-[2-[2-(3,4-difluorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
 - N-[1-[2-[2-(3,4-difluorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]]piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
- 30 - 1'-[2-[2-(3,4-difluorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-1,4'-bipiperidin-4'-carboxamida, isómero dextrógiro;
- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]]piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
 - 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(hidroxil-4-piridin-2-il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-
- 35 3-ona, isómero dextrógiro;

- N-[1-[2-[4-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-il]acetamida;

- 4-(4-clorofenil)-6-[2-[4-(4-clorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piperidin-1-il]etil]-6-(3,4-diclorofenil)morfolin-3-ona;

5 - 1'-[2-[4-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-N,N-dimetil-1,4'-bipiperidin-4'-carboxamida;

- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-il]acetamida;

10 - N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]acetamida;

- 1'-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-N,N-dimetil-1,4'-bipiperidin-4'-carboxamida;

- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4-difluorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-il]acetamida;

15 en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

El compuesto siguiente :

- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;

20 en la forma de base o sal de adición de ácido, así como se prefiere en estado de hidrato o de solvato.

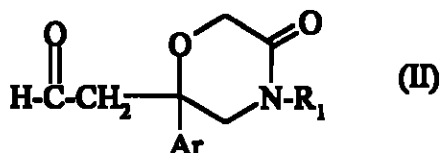
En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva como un hidroxil o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis.

25 Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se dan en "Protective Group in Organic Synthesis", Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), 1.991.

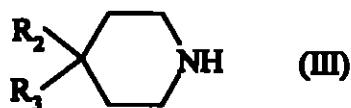
Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de una unión heterolítica, con salida
30 de un par de electrones. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxil activado como un: metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Se dan ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación en "Advanced
35 in Organic Chemistry", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, 1.985, pág. 310-316.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según un procedimiento que se caracteriza porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



6 en la que Ar y R₁ son como se define para un compuesto de fórmula (I), con un compuesto de fórmula:



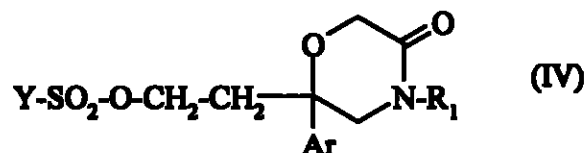
10 en la que R₂ y R₃ son como se define para un compuesto de fórmula (I), en presencia de un ácido, en un disolvente, después se reduce la sal de iminio formada como compuesto intermedio en un medio de agente reductor.

Opcionalmente, se transforma el compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales de adición de ácido.

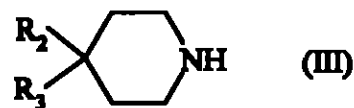
15 La reacción se efectúa en presencia de un ácido tal como ácido acético, en un disolvente tal como metanol o diclorometano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente y se forma *in-situ* un compuesto intermedio de imina que se reduce químicamente utilizando por ejemplo cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio o catalíticamente utilizando hidrógeno y un catalizador tal como paladio sobre carbono o níquel Raney®.

Según una variante del procedimiento:

20 se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que Ar y R₁ son tal como se define para un compuesto de la fórmula (I) e Y representa un grupo: metilo, fenilo, toliilo o trifluorometilo, con un compuesto de la fórmula:

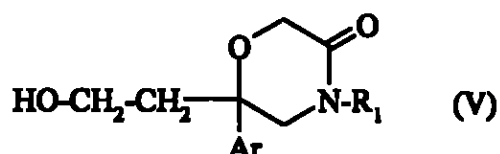


25

en la que R₂ y R₃ son como se define para un compuesto de fórmula (I).

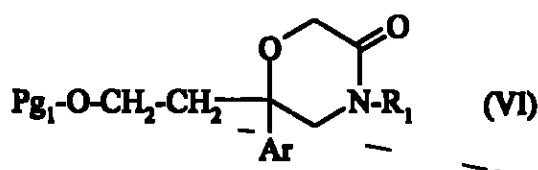
La reacción se efectúa en un disolvente tal como: N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, tolueno o propan-2-ol y en presencia o en ausencia de una base. Cuando se utiliza una base, ésta se selecciona entre las bases orgánicas tales como: trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina o entre carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino tales como: carbonato de potasio, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio. En ausencia de base, la reacción se efectúa utilizando un exceso de compuesto de fórmula (III) y en presencia de un yoduro de metal alcalino tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

Los compuestos de fórmula (II) se preparan por oxidación de compuestos de fórmula:



La reacción de oxidación se efectúa utilizando por ejemplo cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido y trietilamina en un disolvente tal como diclorometano y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (V) se preparan por desprotección de compuestos de fórmula:

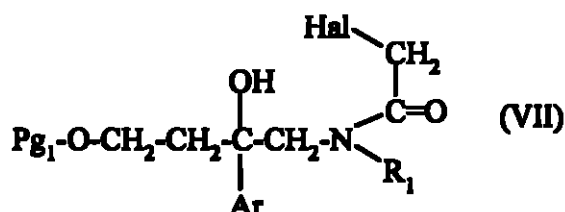


en la que Ar y R₁ son como se define para un compuesto de fórmula (I) y Pg₁ representa un grupo O-protector clásico tal como, por ejemplo: tetrahidropiran-2-ilo, benzilo o un [alquil (C₁-C₄)]carbonilo.

La desprotección se efectúa según los métodos clásicos bien conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, cuando Pg₁ representa un grupo tetrahidropiran-2-ilo, la desprotección se efectúa por hidrólisis ácida utilizando ácido clorhídrico en un

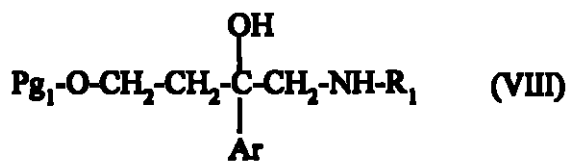
disolvente tal como éter, metanol o la mezcla de estos disolventes o utilizando p-toluenosulfonato de piridinio en un disolvente tal como metanol o también, utilizando una resina Amberlyst® en un disolvente tal como metanol. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Cuando Pg₁ representa un grupo benzilo o un grupo [alquil (C₁-C₄)]carbonilo, la desprotección se efectúa por hidrólisis en medio alcalino utilizando por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, en un disolvente tal como: agua, metanol, etanol, dioxano o una mezcla de estos disolventes a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (VI) se preparan por ciclación de compuestos de fórmula:



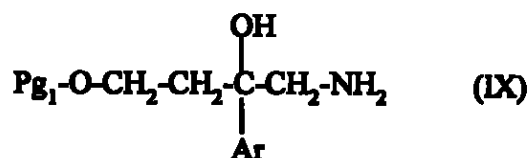
en la que Ar y R₁ son como se define para un compuesto de fórmula (I), Pg₁ es como se define para un compuesto de fórmula (VI) y Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo. La reacción de ciclación se efectúa en presencia de una base tal como terc-butilato de potasio en un disolvente tal como tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre -80°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (VII) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula:

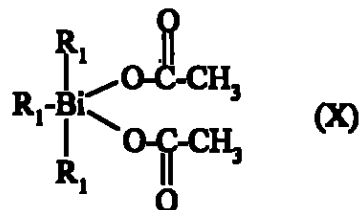


en la que Ar y R₁ son tal como se define para un compuesto de fórmula (I) y Pg₁ es tal como se define para un compuesto de fórmula (VI), con un compuesto de fórmula Hal'-CO-CH₂-Hal en la que Hal y Hal' representan un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, en presencia de una base tal como: trietilamina, N-metilmorfolina o piridina. La reacción se efectúa en un disolvente tal como: diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre -70°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (VII) se preparan por reacción de compuestos de fórmula:



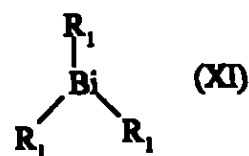
en la que Ar es tal como se define para un compuesto de fórmula (I) y Pg₁ es tal como se define para un compuesto de fórmula (VI), con un compuesto de fórmula:



en la que R₁ es tal como se define para un compuesto de fórmula (I), en presencia de dipivalato de cobre (II) según los métodos de arilación de aminas descritos en Tetrahedron, 1.997, 53 (12), 4.137-4.144 ; Tetrahedron Letters, 1.996, 37 (19), 3.295-3.298; Tetrahedron, 1.998, 54, 4.313-4.318.

Los compuestos de fórmula (IX) son conocidos y se preparan según los métodos descritos en la patente internacional WO 96/23787 o en la patente internacional WO 00/58292.

Los compuestos de fórmula (X) se preparan a partir de triarilbismutano de fórmula:



en la que R₁ es tal como se define para un compuesto de fórmula (I) según los métodos conocidos tales como los descritos en Synthetic Communications, 1.996, 26 (24), 4.569-4.575 o en la bibliografía anteriormente citada para la reacción de arilación.

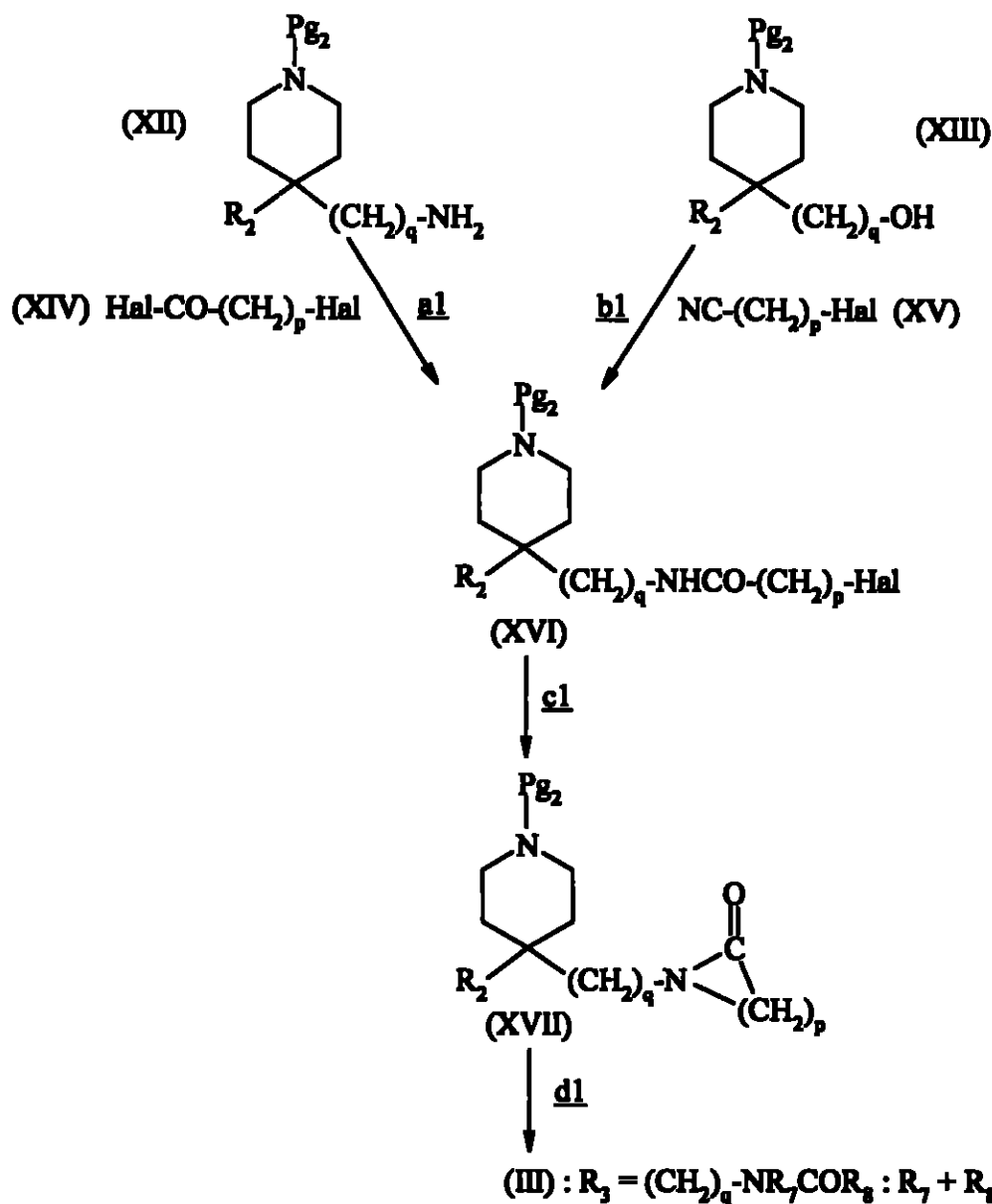
Los compuestos de fórmula (XI) son comerciales o se preparan según los métodos descritos en Synthetic Communications, 1.996, 26 (24), 4.569-4.575.

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o se preparan según los métodos conocidos tales como los descritos en la patente europea EP-0 428 434, la patente europea EP-0 512 901, la patente europea EP-0 515 240, la patente internacional WO 96/23787, la patente internacional WO 02/094821 y la patente internacional WO 03/104225.

Los compuestos de fórmula (III) se preparan en general en forma protegida en el átomo de nitrógeno de la piperidina; después de una etapa de desprotección, se obtienen los compuestos de fórmula (III) esperados.

La manera particular de preparar los compuestos de fórmula (III) en la que R_3 representa un grupo $-(CH_2)_q-NR_7COR_8$ en el que R_7 y R_8 representan juntos un grupo $-(CH_2)_p-$ según el ESQUEMA I a continuación, en el que Pg_2 representa un grupo N-protector tal como un bencilo, un benciloxycarbonilo o un terc-butiloxycarbonilo, Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro y R_2 , siendo q y p tal como se define para un compuesto de fórmula (I).

ESQUEMA I



En la etapa a1 del ESQUEMA I se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIV) en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como acetonitrilo o diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente para obtener un compuesto de fórmula (XVI).

Se puede obtener también un compuesto de fórmula (XVI) por reacción, en la etapa b1, de un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XV), en presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, sin disolvente y a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C.

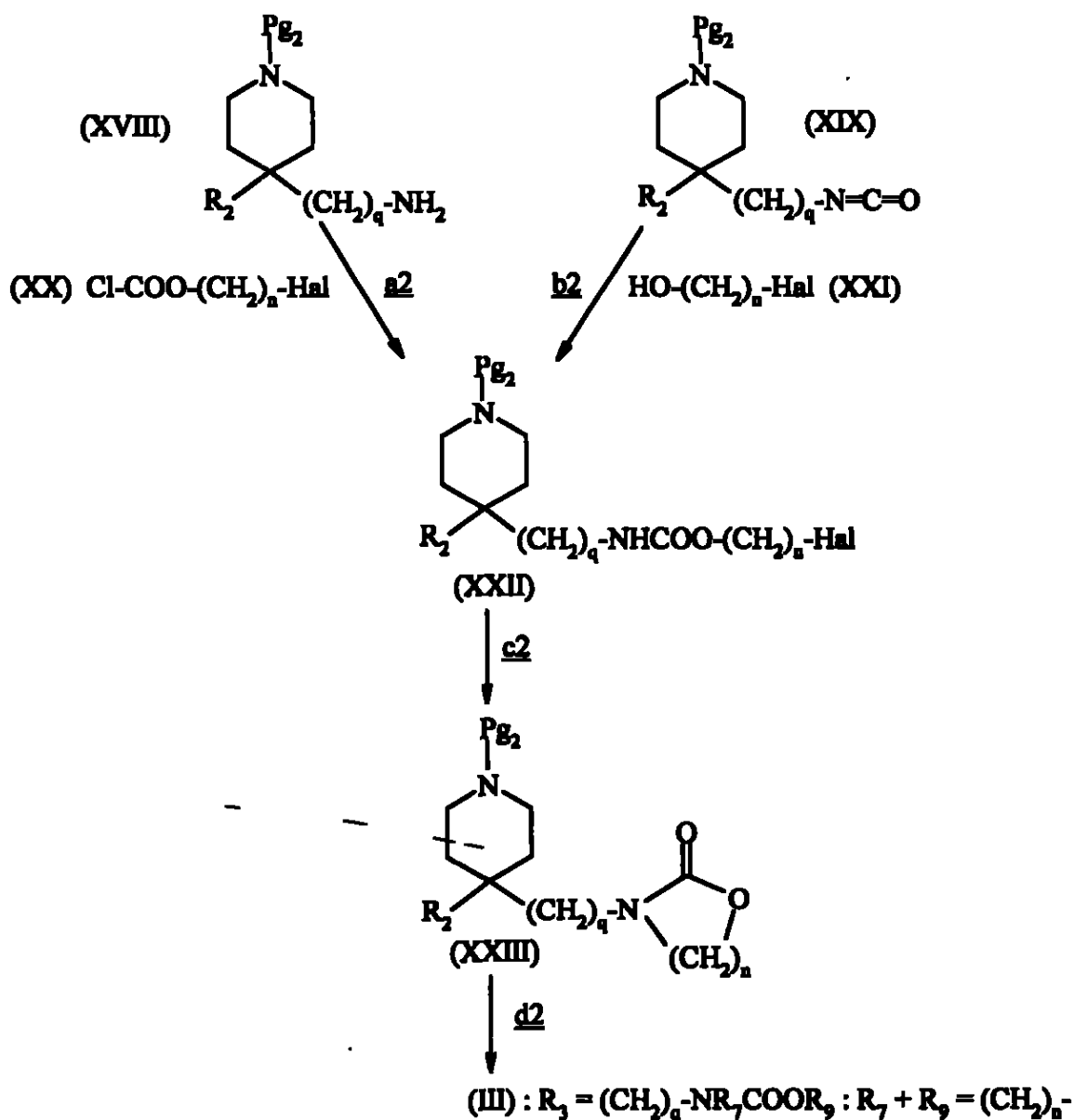
La ciclación, en la etapa c1, del compuesto de fórmula (XVI) para dar el

compuesto de fórmula (XVII), se efectúa en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 60°C.

El compuesto de fórmula (XVII) está desprotegido en la etapa d1 según los métodos conocidos para dar los compuestos de fórmula (III) esperados.

Se preparan los compuestos de fórmula (III) en la que R3 representa un grupo $-(CH_2)_q-NR_7COOR_9$ en el que R7 y R9 representan juntos un grupo $-(CH_2)_n-$ según el ESQUEMA II a continuación, en el que Pg2 representa un grupo N-protector tal como se definió anteriormente, Hal representa un átomo de halógeno preferentemente cloro y R2, siendo q y n tal como se define para un compuesto de fórmula (I).

ESQUEMA II



72

En la etapa a2 del ESQUEMA II, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XX), en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, para obtener un compuesto de fórmula (XXII).

Se puede obtener también un compuesto de fórmula (XXII) por reacción, en la etapa b2, de un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (XXI), en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano y a la temperatura de reflujo del disolvente.

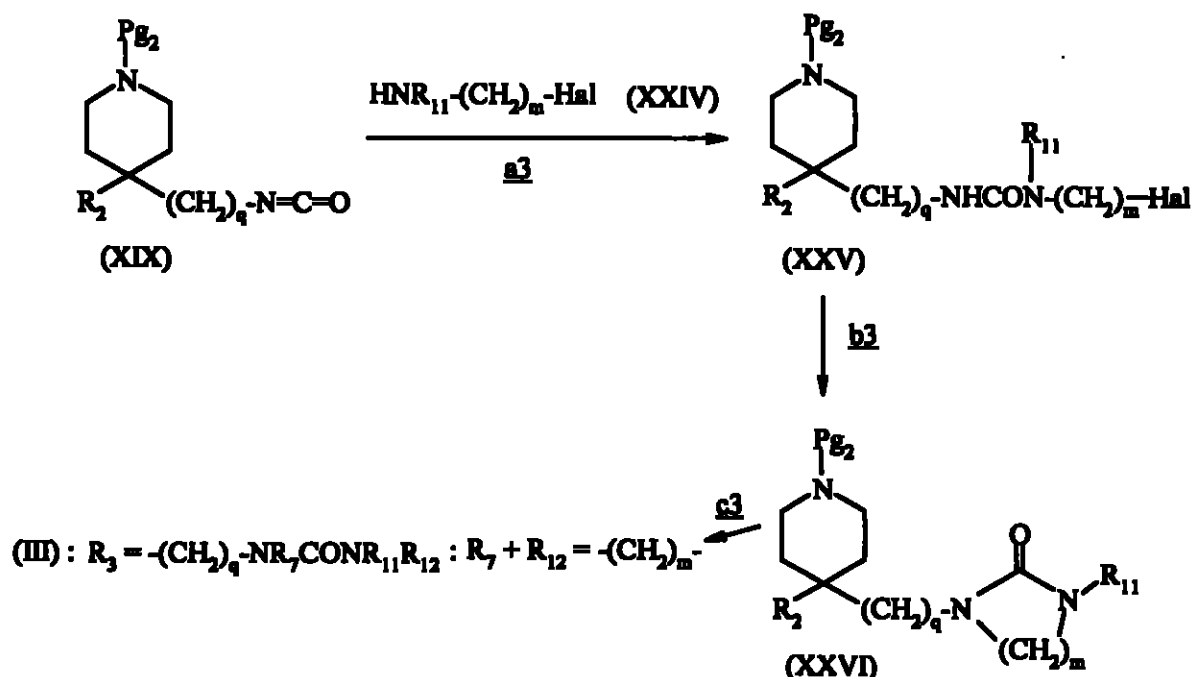
El compuesto de fórmula (XIX) se obtiene por acción de aziduro de sodio en el cloruro de ácido correspondiente según el método descrito en Organic Syntheses, 51, 48-52.

La ciclación, en la etapa c2, del compuesto de fórmula (XXII) para dar el compuesto de fórmula (XXIII) se efectúa en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 60°C.

El compuesto de fórmula (XXIII) está desprotegido en la etapa d2 según los métodos clásicos para dar el compuesto de fórmula (III) esperado.

Se preparan los compuestos de fórmula (III) en la que R_3 representa un grupo $-(CH_2)_q-NR_7CONR_{11}R_{12}$ en el que R_7 y R_{12} representan juntos un grupo $-(CH_2)_m-$ según el ESQUEMA III a continuación en el que Pg_2 representa un grupo N-protector tal como se definió anteriormente, Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro y R_2 , siendo q y m tal como se define para un compuesto de fórmula (I).

ESQUEMA III



En la etapa a3 del ESQUEMA III, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (XXIV) en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

La ciclación, en la etapa b3, del compuesto de fórmula (XXV) para dar el compuesto de fórmula (XXVI) se efectúa en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 60°C.

El compuesto de fórmula (XXVI) está desprotegido en la etapa c3 según los métodos clásicos para dar el compuesto de fórmula (III) esperado.

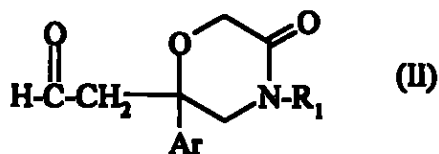
Los compuestos de fórmula (IV) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula:



en la que Y representa un grupo: metilo, fenilo, tolilo o trifluorometilo, en presencia de una base tal como: trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente tal como diclorometano o tolueno y a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

La invención según otro de sus aspectos, tiene también por objeto los compuestos de fórmula (II), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y ciertos compuestos de fórmula (III). Estos compuestos son útiles como compuestos intermedios de síntesis de

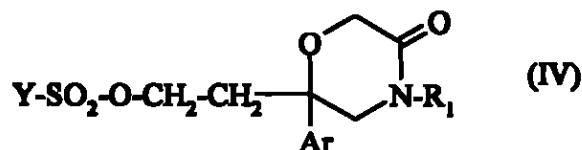
compuestos de fórmula (I). Así, la invención tiene como objeto compuestos de fórmula:



en la que:

- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- 5 - R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄).

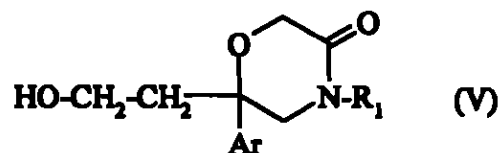
La invención tiene también por objeto compuestos de fórmula:



10 en la que:

- Y representa un grupo: metilo, fenilo, toliilo, trifluorometilo;
- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de
- 15 halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄).

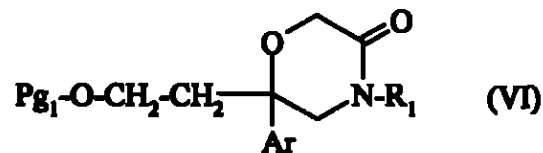
La invención tiene también por objeto compuestos de fórmula:



en la que:

- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- 20 - R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄).

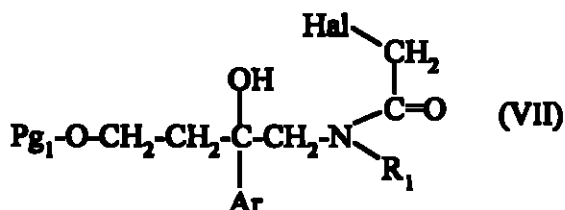
La invención tiene también por objeto compuestos de fórmula:



25 en la que:

- Pg₁ representa un radical tetrahidropiran-2-ilo, benzolio o [alquil (C₁-C₄)]carbonilo;
- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄).

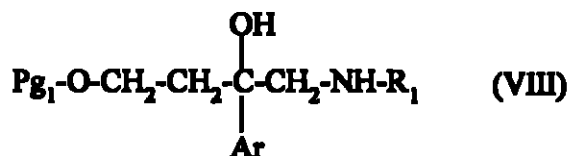
La invención tiene también por objeto compuestos de fórmula:



en la que:

- Hal representa un átomo de cloro o de bromo;
- Pg₁ representa un radical tetrahidropiran-2-ilo, benzolio o [alquil (C₁-C₄)]carbonilo;
- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄).

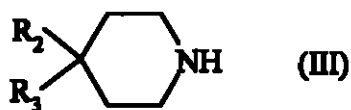
La invención tiene también por objeto compuestos de fórmula:



en la que:

- Pg₁ representa un radical: tetrahidropiran-2-ilo, benzolio o [alquil (C₁-C₄)]carbonilo;
- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄).

La invención tiene también por objeto compuestos de fórmula:



en la que:

- R_2 representa:

. un piridilo;

5 . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C_1-C_4), un alcoxi (C_1-C_4), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;

. un bencilo no sustituido o sustituido en el fenilo una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C_1-C_4), un alcoxi (C_1-C_4), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;

10 - R_3 representa un grupo:

(11) $-(CH_2)_q-NR_7COOR_8$;

- q es 0, 1 ó 2;

- R_7 y R_8 representan juntos un grupo $-(CH_2)_n$;

- n es 2 ó 3;

15 en el estado de base o de sal de adición de ácido.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos de fórmula (I) permite aislar los enantiómeros.

Es preferible sin embargo efectuar el desdoblamiento de mezclas racémicas a partir de compuestos de fórmula (IX) según los métodos descritos en la patente
20 internacional WO 96/23787, en la patente internacional WO 00/58292.

Los EJEMPLOS siguientes describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y sólo sirven para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los que se dan en la TABLA I a continuación, que ilustra las estructuras químicas y las
25 propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

En las Preparaciones y en los Ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

éter: éter dietílico

éter iso: éter diisopropílico

DMSO: dimetilsulfóxido

30 DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

DCM: diclorometano

AcOEt: acetato de etilo

DIPEA: diisopropiletilamina

35 TFA: ácido trifluoroacético

BOP : hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxtris(dimetilamino)fosfonio
 Éter clorhídrico 2 N: disolución de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico
 F: punto de fusión
 TA: temperatura ambiente
 Eb: temperatura de ebullición
 CLHP: cromatografía líquida de alta resolución
 Silice H: gel de sílice 60 H comercializado por Merck (DARMSTAD)
 Disolución tampón pH = 2: disolución de 16,66 g de KHSO₄ y 32,32 g de K₂SO₄ en 1 litro de agua.

10 Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN ¹H) se registran a 200 MHz en DMSO-d₆. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Para la interpretación de los espectros, se utilizan las siguientes abreviaturas: s: singlete, d: doblete, t: triplete, c: cuadruplete: m: masivo, mt: multiplete, se: singlete ensanchado, dd: doblete deesdoblado.

15 Los compuestos según la invención se analizan por acoplamiento LC/UV/MS (cromatografía líquida/detección UV/espectrometría de masas). Se mide el pico molecular (MH⁺) y el tiempo de retención (tr) en minutos.
 Se utiliza una columna Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, a 30°C, caudal 0,4 ml/minuto.

20 El eluyente tiene la siguiente composición:
 - disolvente A: 0,005 % de ácido trifluoroacético (TFA) en agua a pH 3,15;
 - disolvente B: 0,005% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

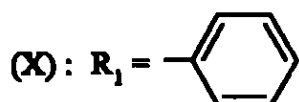
La detección UV se realiza a λ = 210 nm y la detección de masas en modo de ionización química ESI positivo.

PREPARACIONES

1. Preparaciones de los compuestos de fórmula (X).

Preparación 1.1

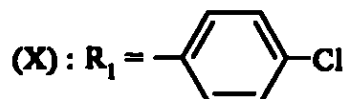
Bis(acetato)trifenilbismuto.



A una disolución de 100 g de trifenilbismutano en 720 ml de una mezcla DCM/THF (70/30; v/v), se añaden, a TA y gota a gota, 56,6 ml de una disolución al 32 % de ácido peracético en ácido acético y se deja 2 horas con agitación a TA. Se añaden 200 ml de éter a la mezcla de reacción, se filtra con succión el precipitado formado y se lava en éter. Se obtienen 72,2 g del producto esperado.

Preparación 1.2

Bis(acetato)tris(4-clorofenil)bismuto.



10 A) Tris(4-clorofenil)bismutano.

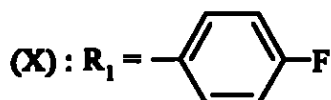
A una mezcla de 2,54 g de magnesio recubierto de THF se añade, gota a gota y a TA, una disolución de 20 g de 1-bromo-4-clorobenceno en 150 ml de THF y calienta para hacer hervir a reflujo durante 1 hora. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C, se añade, gota a gota, una disolución de 9,9 g de BiCl_3 en 50 ml de THF, se calienta para hacer hervir a reflujo durante 1 hora y se deja una noche con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en una disolución acuosa al 10% de NH_4Cl saturado en NaCl , se filtra por Célite®, se extrae en DCM, se seca la fase orgánica en MgSO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 15,5 g del compuesto esperado.

20 B) Bis(acetato)tris(4-clorofenil)bismuto.

A una mezcla de 13 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 250 ml de ácido acético se añaden, a TA, 7,1 g de perborato de sodio monohidratado y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en 500 ml de agua, se extrae en DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 15,5 g del compuesto esperado.

Preparación 1.3

Bis(acetato)tris(4-fluorofenil)bismuto.



A) Tris(4-fluorofenil)bismutano.

30 A una mezcla de 5,6 g de magnesio recubierto de THF se añaden, gota a gota

79

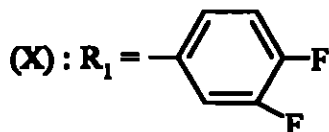
y a TA, una disolución de 40 g de 1-bromo-4-fluorobenceno en 250 ml de THF después se calienta para hacer hervir a reflujo durante 1 hora. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C, se añade, gota a gota, una disolución de 21,6 g de BiCl₃ en 100 ml de THF, se calienta para hacer hervir a reflujo durante 1 hora y se deja una noche con
 5 agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en una disolución acuosa al 10% de NH₄Cl saturado en NaCl, se filtra sobre Célite®, se extrae en DCM, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 29,75 g del compuesto esperado.

B) Bis(acetato)tris(4-fluorofenil)bismuto.

10 A una mezcla de 25 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 100 ml de ácido acético se añaden 2,3 g de perborato de sodio tetrahidratado y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en 1 litro de agua, se extrae en DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 27,34 g del compuesto esperado.

15 Preparación 1.4

Bis(acetato)tris(3,4-difluorofenil)bismuto.



A) Tris(3,4-difluorofenil)bismutano.

A una mezcla de 2,5 g de magnesio recubierto de THF, se añade, gota a gota y
 20 a TA, una disolución de 20 g de 1-bromo-3,4-difluorobenceno en 150 ml de THF, después se calienta para hacer hervir a reflujo durante 1 hora. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C, se añade, gota a gota, una disolución de 9,8 g de BiCl₃ en 50 ml de THF, se calienta para hacer hervir a reflujo durante 1 hora y se deja una noche con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en una disolución acuosa al 10% de
 25 NH₄Cl saturado en NaCl, se filtra sobre Célite®, se extrae el líquido filtrado en DCM, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 15,75 g del compuesto esperado.

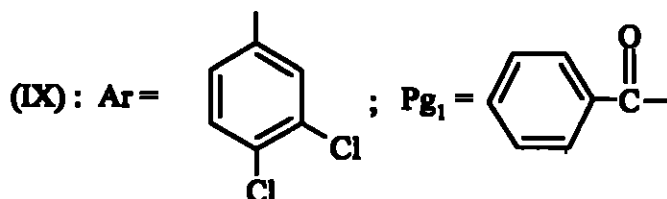
B) Bis(acetato)tris(3,4-difluorofenil)bismuto.

A una mezcla de 13,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 250
 30 ml de ácido acético se añaden 7,4 g de perborato de sodio monohidratado y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre 500 ml de agua, se extrae en DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 15,5 g del compuesto esperado.

2. Preparaciones de los compuestos de fórmula (IX).

Preparación 2.1

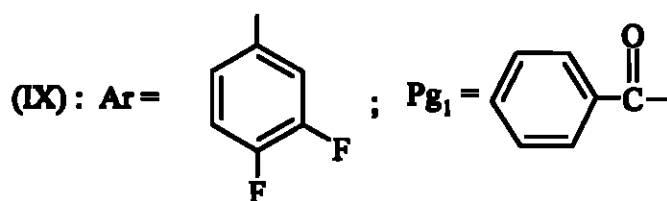
Benzoato de 4-amino-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutilo, isómero levógiro.



5 Se prepara este compuesto en los siguientes modos de operación descritos en las etapas A, B, C, D, E y F de la Preparación 1.1 en la patente internacional WO 00/58292.

Preparación 2.2

Benzoato de 4-amino-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxibutilo, isómero levógiro.

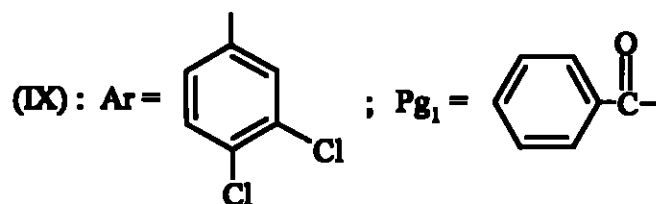


10

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa A de la Preparación 1.16 en la patente internacional WO 96/23787.

Preparación 2.3

Benzoato de 4-amino-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutilo.



16

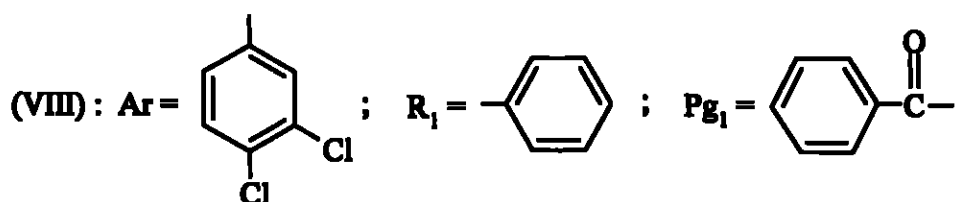
Se prepara este compuesto en los siguientes modos de operación descritos en las etapas A, B, C, D y E de la Preparación 1.1 en la patente internacional WO 00/58292.

3. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VIII):

Preparación 3.1

Benzoato de 4-anilino-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutilo, isómero único.

20



A) Dipivaloato de cobre II.

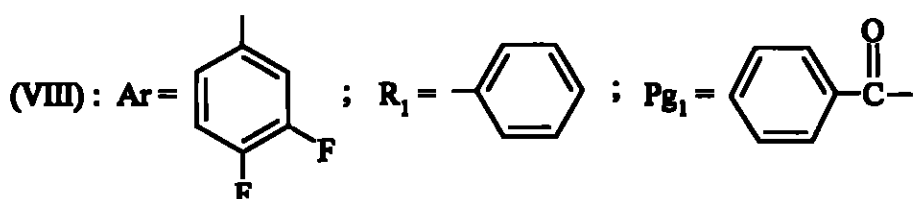
A una suspensión de 13,6 g de $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ en 50 ml de agua, se añade, a TA y gota a gota, una disolución de 18,6 g de ácido pivalico en 100 ml de agua caliente y se deja con agitación hasta que termina el desprendimiento de gases. Se filtra con succión la mezcla de reacción y se lava cuatro veces el precipitado con agua. Se recoge el precipitado en 300 ml de THF, se filtra un residuo insoluble y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 7,2 g del producto esperado después de secado al vacío.

10 B) Benzoato de 4-anilino-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutilo, isómero único.

Se deja una noche con agitación a TA una mezcla de 17,7 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.1, 30,7 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 y 1,25 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 960 ml de DCM. Se concentra al vacío la mezcla de reacción, se recoge el residuo en éter, se filtra el residuo insoluble y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM. Se obtienen 18,6 g del producto esperado.

Preparación 3.2

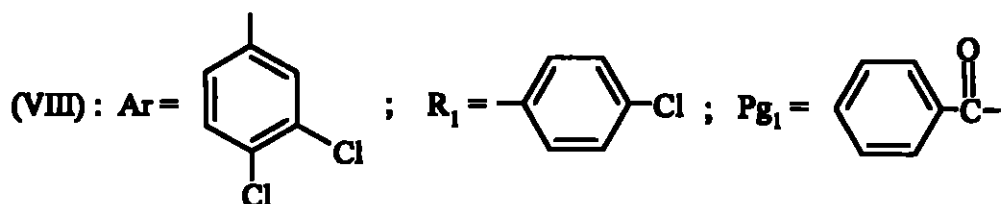
Benzoato de 4-anilino-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxibutilo, isómero único.



20 A una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.2 y 0,04 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 3.1 en 40 ml de DCM se añaden a TA 0,95 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 y se deja 1 hora con agitación a TA. Se acidifica la mezcla de reacción por adición de una disolución tampón pH = 2, se neutraliza a pH = 7 por adición de una disolución de Na_2CO_3 al 10%, se filtra un residuo insoluble, se decanta el líquido filtrado, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM. Se obtienen 0,3 g del producto esperado.

Preparación 3.3

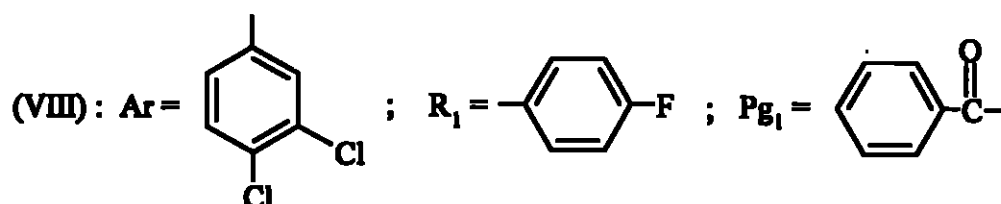
Benzoato de 4-[(4-clorofenil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxbutilo.



Se deja 18 horas con agitación a TA, una mezcla de 15,5 g del compuesto
 5 obtenido en la Preparación 1.2, 8,3 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.3 y
 0,62 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 3.1 en 750 ml de DCM.
 Se concentra al vacío la mezcla de reacción, se recoge el residuo en DCM, se filtra un
 residuo insoluble y se cromatografía el líquido filtrado sobre gel de sílice eluyendo con
 DCM. Se obtienen 4,62 g del compuesto esperado.

10 Preparación 3.4

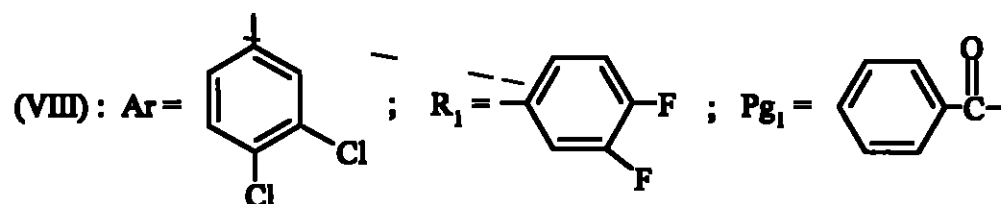
Benzoato de 3-(3,4-diclorofenil)-4-[(4-fluorofenil)amino]-3-hidroxbutilo.



Se deja 18 horas con agitación a TA una mezcla de 10 g del compuesto
 obtenido en la Preparación 1.3, 5,78 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.3 y
 15 0,43 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 3.1 en 500 ml de DCM.
 Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo en DCM, se filtra un
 residuo insoluble y se cromatografía el líquido filtrado sobre gel de sílice eluyendo con
 DCM. Se obtienen 5,84 g del compuesto esperado.

Preparación 3.5

20 Benzoato de 3-(3,4-diclorofenil)-4-[(3,4-difluorofenil)amino]-3-hidroxbutilo.



Se deja 18 horas con agitación a TA, una mezcla de 15,5 g del compuesto
 obtenido en la Preparación 1.4, 8,2 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.3 y
 0,62 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 3.1 en 750 ml de DCM.

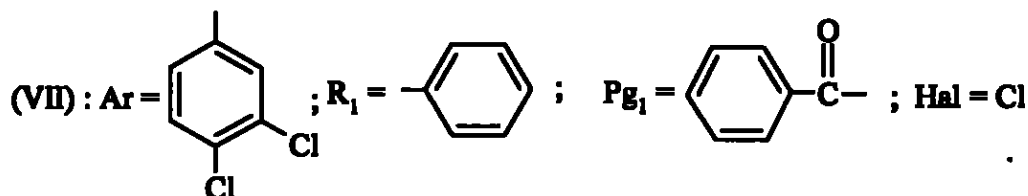
83

Se concentra al vacío, se recoge el residuo en DCM, se filtra un residuo insoluble y se cromatografía el líquido filtrado sobre gel de sílice eluyendo con DCM. Se obtienen 5,42 g del compuesto esperado.

4. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VII).

Preparación 4.1

Benzoato de 4-[(cloroacetil)(fenil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutilo, isómero levógiro.

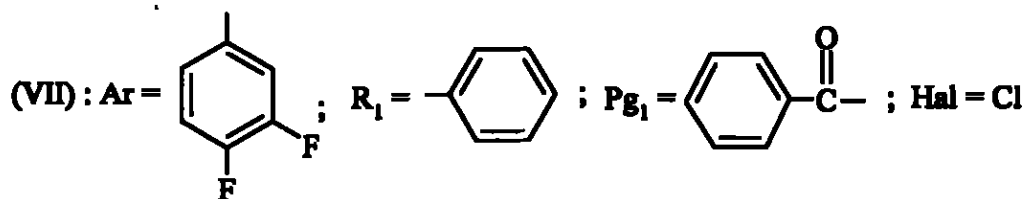


A una disolución de 7,2 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 y 1,7 g de trietilamina en 100 ml de DCM se añaden, a TA, 1,9 g de cloruro de cloroacetilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se vuelven a añadir 0,19 g de cloruro de cloroacetilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se extrae el residuo en AcOEt, se lava la fase orgánica por una disolución tampón pH = 2, con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 6,42 g del producto esperado.

$$\alpha_D^{20} = -119,9^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}.$$

Preparación 4.2

Benzoato de 4-[(cloroacetil)(fenil)amino]-3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxibutilo, isómero único.



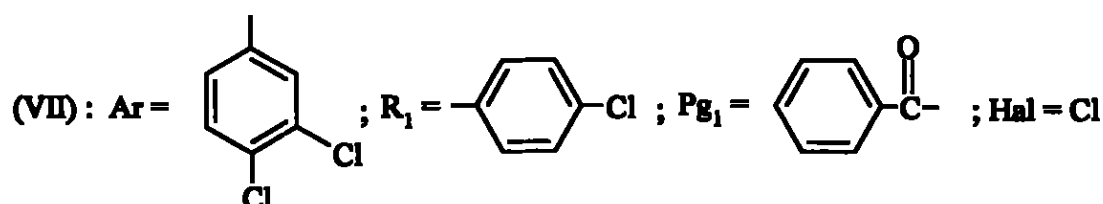
Se enfría a 0°C una mezcla de 3,1 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.2 y 0,79 g de trietilamina en 60 ml de DCM, se añade gota a gota una disolución de 0,88 g de cloruro de cloroacetilo en 10 ml de DCM y se deja 2 horas con agitación. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se extrae el residuo en AcOEt, se lava la fase orgánica por una disolución tampón pH = 2, con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 3,5 g del producto esperado.

Preparación 4.3

Benzoato de 4-[(cloroacetil)(4-clorofenil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)-3-

78
84

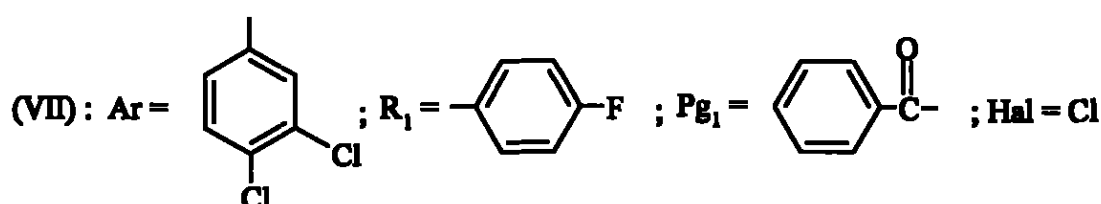
hidroxibutilo.



A una disolución de 4,6 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.3 y 1 g de trietilamina en 150 ml de DCM se añaden 1,34 g de cloruro de cloroacetilo y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla de reacción, se extrae el residuo en AcOEt, se lava la fase orgánica por una disolución tampón pH = 2, con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 5,25 g del compuesto esperado.

Preparación 4.4

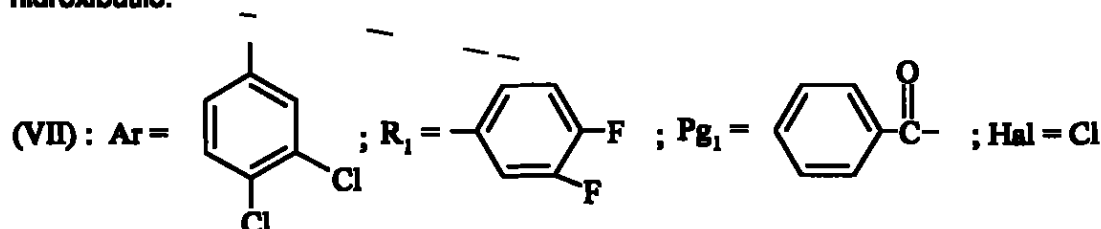
10 Benzoato de 4-[(cloroacetil)(4-fluorofenil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutilo.



A una mezcla de 8,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.4 y 2,64 ml de trietilamina en 150 ml de DCM se añaden 2,6 g de cloruro de cloroacetilo y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se extrae el residuo en AcOEt, se lava la fase orgánica por una disolución tampón pH = 2, con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 9,5 g del compuesto esperado.

Preparación 4.5

20 Benzoato de 4-[(cloroacetil)(3,4-difluorofenil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxibutilo.



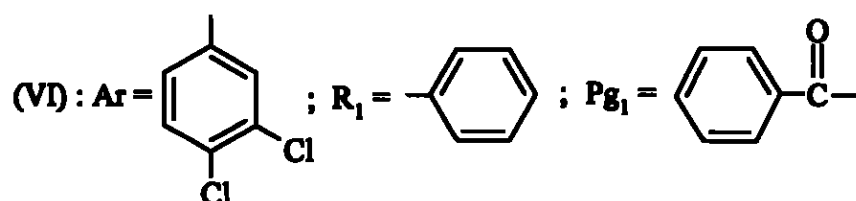
A una mezcla de 5,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.5 y 1,17 g de trietilamina en 150 ml de DCM se añaden 1,57 g de cloruro de cloroacetilo y se deja

una noche con agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo en AcOEt, se lava la fase orgánica por una disolución tampón pH = 2, con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 6,23 g del compuesto esperado.

5 **5. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VI).**

Preparación 5.1

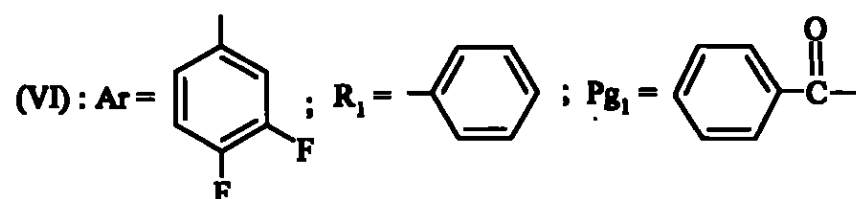
Benzoato de 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etilo, isómero único.



10 Se enfría a -60°C una disolución de 16 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.1 en 750 ml de THF, se añaden 3,54 g de terc-butilato de potasio, se deja con agitación, dejando volver la temperatura a -30°C, después se deja 30 minutos con agitación a -30°C. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución tampón pH = 2 previamente enfriada, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se
15 seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 14,85 g del producto esperado.

Preparación 5.2

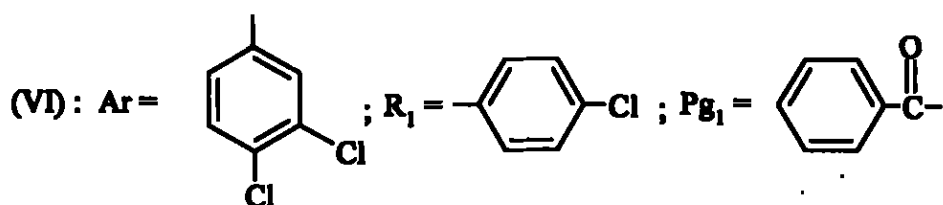
Benzoato de 2-[2-(3,4-difluorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etilo, isómero único.



20 Se enfría a -60°C una disolución de 3,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.2 en 120 ml de THF, se añaden 1,75 g de terc-butilato de potasio y se deja 1 hora con agitación. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución tampón pH = 2, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtiene el producto esperado, que se
25 utiliza como en la Preparación 6.2.

Preparación 5.3

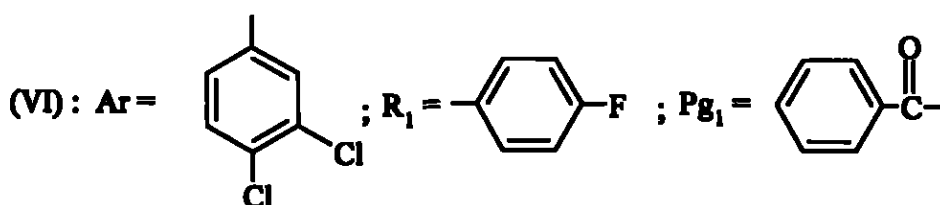
Benzoato de 2-[4-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-oxomorfolin-2-il] etilo.



Se enfría a -60°C una disolución de 1,28 g de terc-butilato de potasio en 250 ml de THF, después se añade, gota a gota, una disolución de 6,2 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.3 en 40 ml de THF, se deja con agitación dejando subir la temperatura a -30°C y se deja 1 hora con agitación a -30°C. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución tampón pH = 2 previamente enfriada, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 5,8 g del compuesto esperado.

10 Preparación 5.4

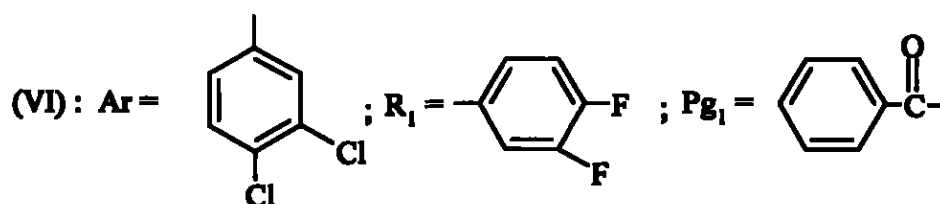
Benzoato de 2-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-oxomorfolin-2-il] etilo.



Se enfría a -60°C una disolución de 2 g de terc-butilato de potasio en 450 ml de THF, después se añade, gota a gota, una disolución de 9,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 4.4, en 40 ml de THF, se deja con agitación dejando subir la temperatura a -30°C y se deja 1 hora con agitación a -30°C. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución tampón pH = 2 previamente enfriada, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 8,4 g del compuesto esperado.

20 Preparación 5.5

Benzoato de 2-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4-difluorofenil)-5-oxomorfolin-2-il] etilo.



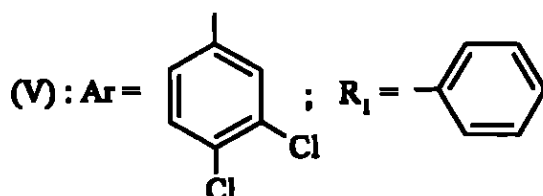
Se enfría a -60°C una disolución de 1,08 g de terc-butilato de potasio en 250 ml

de THF, después se añade, gota a gota, una disolución del compuesto obtenido en la Preparación 4.5, en 40 ml de THF, se deja con agitación dejando subir la temperatura a -30°C y se deja 1 hora con agitación a -30°C . Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución tampón $\text{pH} = 2$ previamente enfriada, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 4,78 g del compuesto esperado.

6. Preparaciones de los compuestos de fórmula (V).

Preparación 6.1

6-(3,4-Diclorofenil)-6-(2-hidroxietil)-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro.



10

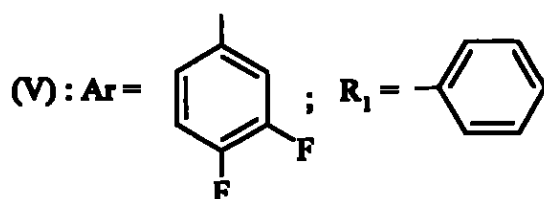
A una disolución de 14,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 5.1, en 100 ml de MeOH, se añaden, a TA, 0,74 g de hidróxido de litio monohidratado y se deja 1 hora con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílica H eluyendo con DCM después por el gradiente de la mezcla DCM/MeOH hasta (98,5/1,5 ; v/v). Se obtienen 9 g del producto esperado.

15

$$\alpha_D^{20} = +96,6^{\circ} (c = 1; \text{MeOH}).$$

Preparación 6.2

6-(3,4-Difluorofenil)-6-(2-hidroxietil)-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero único.



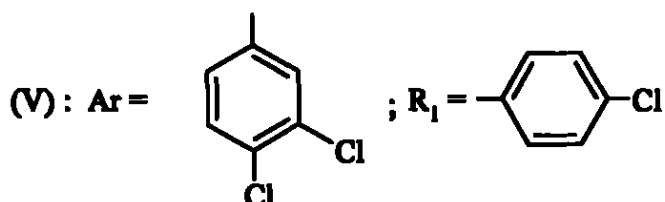
20

A una disolución del compuesto obtenido en la Preparación 5.2, en 30 ml de MeOH, se añaden, a TA, 3 ml de una disolución concentrada de NaOH y se deja 1 hora con agitación a TA. Se concentra al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílica H eluyendo con la mezcla DCM/MeOH (100/1; v/v). Se obtienen 1,3 g del producto esperado.

25

Preparación 6.3

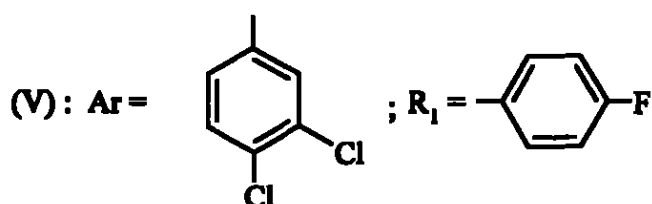
4-(4-Clorofenil)-6-(3,4-diclorofenil)-6-(2-hidroxietil)morfolin-3-ona.



A una disolución de 5,8 g del compuesto obtenido en la Preparación 5.3, en 75 ml de MeOH se añaden, a TA, 0,48 g de hidróxido de litio monohidratado y 2 ml de agua, después se deja 3 horas con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae en éter, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 4,7 g del compuesto esperado.

10 Preparación 6.4

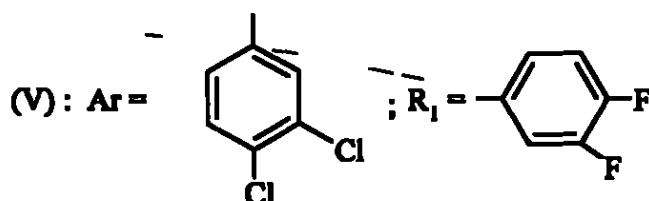
6-(3,4-Diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietil)morfolin-3-ona.



A una disolución de 8,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 5.4, en 75 ml de MeOH, se añaden 0,72 g de hidróxido de litio monohidratado y 2 ml de agua y se deja 3 horas con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae en éter, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 6,06 g del compuesto esperado.

20 Preparación 6.5

6-(3,4-Diclorofenil)-4-(3,4-difluorofenil)-6-(2-hidroxietil)morfolin-3-ona.



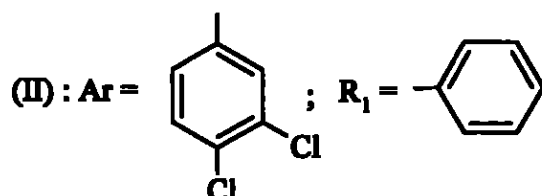
A una disolución de 4,75 g del compuesto obtenido en la Preparación 5.5, en 75 ml de MeOH se añaden 0,4 g de hidróxido de litio monohidratado y 2 ml de agua, después se deja 3 horas con agitación a TA. Se concentra al vacío, se recoge el

residuo en agua, se extrae en éter, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 3,8 g del compuesto esperado.

7. Preparaciones de los compuestos de fórmula (II):

5 Preparación 7.1

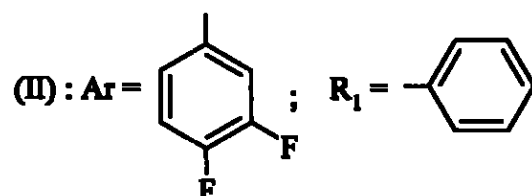
[2-(3,4-Diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]acetaldehído, isómero único.



Se enfría a -80°C una disolución de 1,6 g del compuesto obtenido en la Preparación 6.1 y 1,86 ml de DMSO en 40 ml de DCM, se añade, gota a gota, una disolución de 1,1 g de cloruro de oxalilo en 20 ml de DCM y se deja 2 horas con agitación a -60°C. Se añaden a continuación 1,4 g de trietilamina y se deja con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se lava la mezcla de reacción por una disolución de HCl 1N, con agua, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 1,6 g del producto esperado.

15 Preparación 7.2

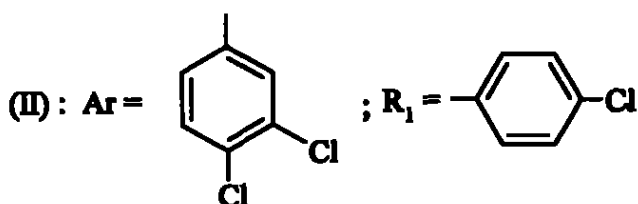
[2-(3,4-Difluorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]acetaldehído, isómero único.



Se enfría a -70°C una disolución de 1,14 g de cloruro de oxalilo en 20 ml de DCM, se añade, gota a gota, una disolución de 1,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 6.2 y 2,1 g de DMSO en 40 ml de DCM y se deja 3 horas con agitación a -70°C. Se añaden a continuación 6,5 g de trietilamina y se deja con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se lava la mezcla de reacción por una disolución de HCl 2 N, con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 1,4 g del producto esperado.

25 Preparación 7.3

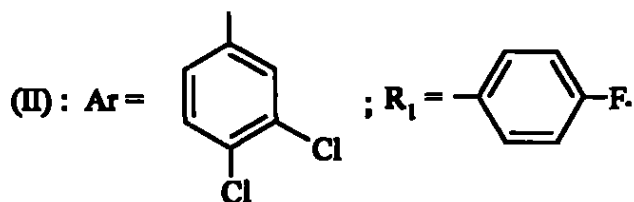
[4-(4-Clorofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-oxomorfolin-2-il]acetaldehído.



Se enfría a -80°C una disolución de 2,05 ml de cloruro de oxalilo en 80 ml de DCM, se añade, gota a gota, una disolución de 2,50 ml de DMSO en 20 ml de DCM, después, gota a gota, una disolución de 4,7 g del compuesto obtenido en la Preparación 6.3 y 3,5 ml de DMSO en 40 ml de DCM y se deja 1 hora con agitación a -60°C. Se añaden a continuación 10,1 ml de trietilamina y se deja con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se lava la mezcla de reacción por una disolución de HCl 1N, por una disolución de Na₂CO₃ al 10%, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, después por el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (95/5; v/v). Se obtienen 2,58 g del compuesto esperado.

Preparación 7.4

[2-(3,4-Diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-oxomorfolin-2-il]acetaldehído.

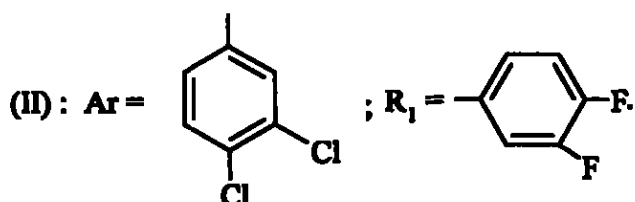


Se enfría a -80°C una mezcla de 2,72 ml de cloruro de oxalilo en 80 ml de DCM, se añade, gota a gota, una disolución de 3,32 ml de DMSO en 20 ml de DCM, después, gota a gota, una disolución de 6 g del compuesto obtenido en la Preparación 6.4 y 4,65 ml de DMSO en 40 ml de DCM y se deja una hora con agitación en frío. Se añaden a continuación 13,5 ml de trietilamina y se deja con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se lava la mezcla de reacción por una disolución de HCl 1N, por una disolución de Na₂CO₃ al 10%, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, después por el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (95/5; v/v). Se obtienen 3,68 g del compuesto esperado.

25

Preparación 7.5

[2-(3,4-Diclorofenil)-4-(3,4-difluorofenil)-5-oxomorfolin-2-il] acetaldehído.

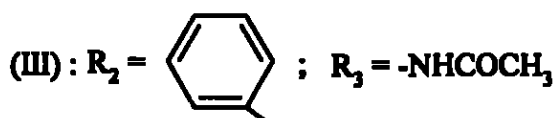


Se enfría a -60°C una mezcla de 1,65 ml de cloruro de oxalilo en 80 ml de DCM, se añade, gota a gota, una disolución de 2 ml de DMSO en 20 ml de DCM, después, gota a gota, una disolución de 3,8 g del compuesto obtenido en la Preparación 6.5 y 2,8 ml de DMSO en 40 ml de DCM y se deja 1 hora con agitación en frío. Se añaden a continuación 8,15 ml de trietilamina y se deja con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se lava la mezcla de reacción por una disolución de HCl 1N, por una disolución de Na₂CO₃ al 10%, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) a (95/5; v/v). Se obtienen 3 g del compuesto esperado.

8. Preparaciones de los compuestos de fórmula (III):

Preparación 8.1

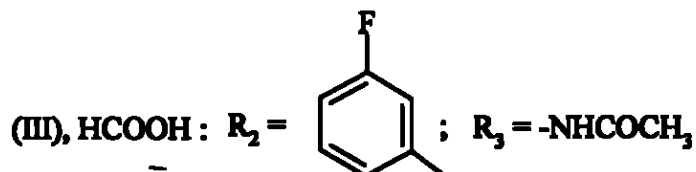
N-(4-Fenilpiperidin-4-il)acetamida.



Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la patente europea EP 474 581.

Preparación 8.2

Formiato de N-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]acetamida.



A) 1-Bencil-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-ol.

A una suspensión de 5,86 g de magnesio en 25 ml de THF, se añade lentamente una disolución de 42,16 g de 1-bromo-3-fluorobenceno en 100 ml de THF para que se alcance y se mantenga el reflujo del THF y se deja 1 hora a reflujo con agitación. Después de enfriamiento a TA, se añade a continuación, gota a gota, una disolución de 38 g de 1-bencil-4-piperidinona en 175 ml de THF y se calienta para

hacer hervir a reflujo durante 1 hora. Después de enfriamiento a TA, se vierte la mezcla de reacción en hielo, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 38 g del producto esperado después de cristalización en ciclohexano.

5 B) N-[1-Bencil-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]acetamida.

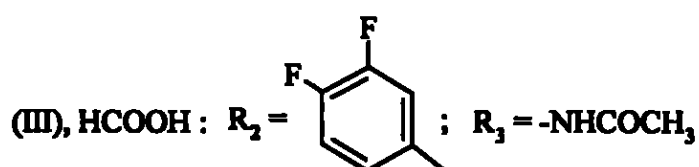
A una disolución de 38 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 152 ml de acetonitrilo, se añaden, gota a gota y a una temperatura inferior a 30°C , 133 ml de una disolución de H_2SO_4 al 95%, después se deja 3 horas con agitación a una temperatura comprendida entre 25° y 30°C . Se vierte la mezcla de reacción sobre
10 hielo, se alcaliniza por adición de una disolución concentrada de NaOH, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Se obtienen 42,8 g del producto esperado después de secado.

C) Formiato de N-[4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]acetamida.

Se deja 30 minutos a 40°C , después 1 hora 30 minutos a TA, una mezcla de 14
15 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 16,32 g de formiato de amonio y 2,3 g de paladio sobre carbono al 10% en 100 ml de etanol. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 12 g del producto esperado.

Preparación 8.3

Formiato de N-[4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]acetamida.



20

A) 1-Bencil-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-ol.

A una suspensión de 7,55 g de magnesio en 50 ml de THF, se añade, gota a gota, una disolución de 50 g de 1-bromo-3,4-difluorobenceno en 100 ml de THF para que se alcance y se mantenga el reflujo y se deja 2 horas a reflujo con agitación.
25 Después de enfriamiento a TA, se añade, gota a gota, una disolución de 49 g de 1-bencil-4-piperidino en 100 ml de THF, después se deja una noche con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH_4Cl , se extrae en éter, seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 38,3 g del producto esperado después de cristalización en ciclohexano.

30 B) N-[1-Bencil-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]acetamida.

A una disolución de 37 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 140 ml de acetonitrilo, se añaden, gota a gota y a una temperatura inferior a 30°C , 120

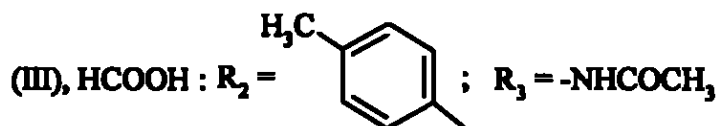
ml de una disolución de H_2SO_4 al 95%, después se deja una noche con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se alcaliniza por adición de una disolución concentrada de NaOH, se extrae en DCM, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 38,6 g del producto esperado después de secado.

C) Formiato de N-[4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]acetamida.

Se deja 4 horas con agitación a TA, una mezcla de 5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 4,65 g de formiato de amonio y 0,93 g de paladio sobre carbono al 10%, en 100 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 4,3 g del producto esperado.

Preparación 8.4

Formiato de N-[4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]acetamida.



A) 1-Bencil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-ol.

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa A) de la Preparación 8.3 a partir de 2,6 g de magnesio en 15 ml de THF, 15 g de 1-bromo-4-metilbenceno en 100 ml de THF y 16,6 g de 1-bencil-4-piperidinona en 100 ml de THF. Se obtienen 22,9 g del producto esperado.

B) N-[1-Bencil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]acetamida.

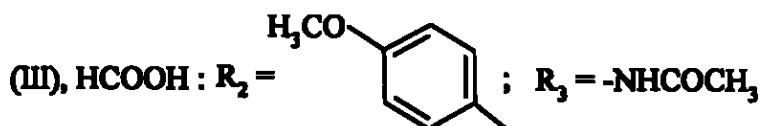
A una disolución de 5,4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de acetonitrilo, se añaden, gota a gota y a una temperatura inferior a $30^\circ C$, 19 ml de una disolución de H_2SO_4 al 95%, después se deja una noche con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se alcaliniza por adición de una disolución concentrada de NaOH y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 4,51 g del producto esperado.

C) Formiato de N-[4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]acetamida.

Se enfría en un baño de hielo una mezcla de 3,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 2 g de formiato de amonio en 80 ml de MeOH, se añaden 0,06 g de paladio sobre carbono al 10% y se deja una noche con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 1,63 g del producto esperado después de secado.

Preparación 8.5

Formiato de N-[4-(4-metoxifenil)piperidin-4-il]acetamida.



A) 1-Bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-ol.

Se enfría a -78°C una disolución de 44,8 g de 1-bromo-4-metoxibenceno en 700 ml de THF, se añaden, gota a gota, 168 ml de una disolución 1,6 M de n-butilitio en hexano, después se deja 30 minutos con agitación a -78°C . Se añade a continuación, gota a gota, una disolución de 45,3 ml de 1-bencil-4-piperidinona en 100 ml de THF y se deja 2 horas con agitación a -78°C . Se vierte la mezcla de reacción sobre 400 ml de una disolución saturada de NH_4Cl , se extrae en éter, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl , se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 48,6 g del producto esperado después de cristalización en hexano.

B) N-[1-Bencil-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-il]acetamida.

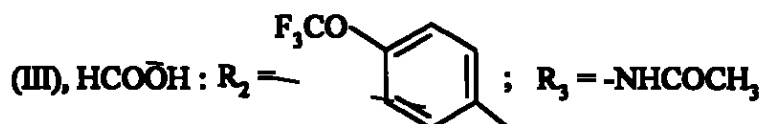
A una disolución de 48,6 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 180 ml de acetonitrilo, se añaden, gota a gota y a una temperatura inferior a 27°C , 160 ml de una disolución de H_2SO_4 al 95 %, después se deja 2 horas con agitación y una noche en frío. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se alcaliniza por adición de una disolución de NaOH al 30%, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Se obtienen 49,4 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Formiato de N-[4-(4-metoxifenil)piperidin-4-il]acetamida.

Se deja una noche con agitación a TA, una mezcla de 2,58 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 2,88 g de formiato de amonio y 1,7 g de paladio sobre carbono al 10%, en 60 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 0,7 g del producto esperado.

Preparación 8.6

Formiato de N-[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il]acetamida.



A) 1-Bencil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-ol.

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa A de la Preparación 8.5 a partir de 20 g de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno en 300 ml de THF, 89,3 ml de una disolución 1,6 M de n-butilitio en hexano y 24,1 ml de 1-bencil-4-piperidinona en 50 ml de THF. Se obtienen 18,5 g del producto esperado.

B) N-[1-Bencil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il]acetamida.

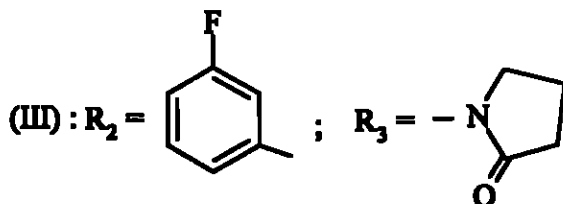
A una mezcla de 18,43 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, en 61 ml de acetonitrilo, se añaden, gota a gota y a 25°C, 120 ml de una disolución de H₂SO₄ al 95%, después se deja 3 horas con agitación. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se alcaliniza por adición de una disolución concentrada de NaOH, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se recoge el residuo en éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 9,5 g del producto esperado.

C) Formiato de N-[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il]acetamida.

Se deja una noche con agitación a TA una mezcla de 2,75 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1,97 g de formiato de amonio y 1,2 g de paladio sobre carbono al 10%, en 50 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 2 g del producto esperado.

Preparación 8.7

1-[4-(3-Fluorofenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.



A) 1-Bencil-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-amina.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 48 horas, una mezcla de 42,5 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 8.2 y 250 ml de una disolución de HCl 2 N. Se vuelven a añadir 100 ml de una disolución de HCl 4 N y prosigue el reflujo durante 72 horas. Después de enfriamiento a TA, se neutraliza la mezcla de reacción por adición de una disolución concentrada de NaOH, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 37 g del producto esperado.

B) N-[1-Bencil-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]-4-clorobutanamida.

Se deja 30 minutos con agitación a TA, una mezcla de 2,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 1,32 ml de trietilamina en 100 ml de acetonitrilo, después se añaden, gota a gota, 1,34 g de cloruro de 4-clorobutirilo y se deja 2 horas con agitación a TA. Se concentra al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae en AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 3 g del producto esperado.

C) 1-[1-Bencil-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.

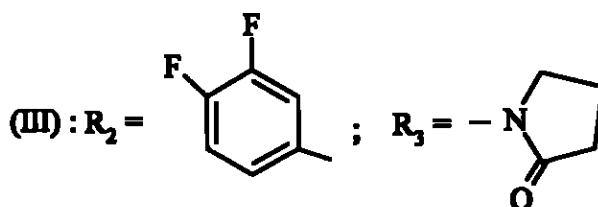
Se deja 2 horas con agitación a TA, una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,617 g de hidruro de sodio al 80%, en aceite, en 60 ml de DMF. Se añade agua a la mezcla de reacción, se extrae en AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 2,65 g del producto esperado.

D) 1-[4-(3-Fluorofenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.

Se deja una noche con agitación a TA, una mezcla de 2,65 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1,43 g de formiato de amonio y 1,2 g de paladio sobre carbono al 10%, en 50 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se recoge el residuo por una disolución de Na_2CO_3 al 10%, se extrae en AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 1,6 g del producto esperado después de cristalización en éter.

Preparación 8.8

15 1-[4-(3,4-Difluorofenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.



A) 1-Bencil-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-amina.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 48 horas, una mezcla de 14,5 g del compuesto obtenido en la etapa B) de la Preparación 8.3 y 100 ml de una disolución de HCl al 8%. Se concentra al vacío la mezcla de reacción, se recoge el residuo en éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se recoge el precipitado por una disolución de Na_2CO_3 al 10%, se extrae en DCM, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 10,75 g del producto esperado.

25 B) N-[1-Bencil-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]-4-clorobutanamida.

Se deja 30 minutos con agitación a TA, una mezcla de 3,11 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 1,43 ml de trietilamina en 50 ml de acetonitrilo, después se añaden, gota a gota, 1,16 g de cloruro de 4-clorobutirilo y se deja 5 horas con agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 3,73 g del producto esperado.

C) 1-[1-Bencil-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.

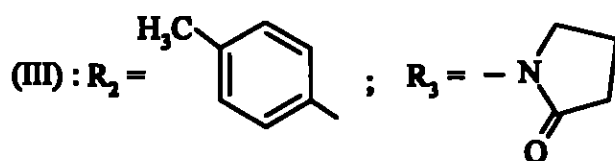
Se deja 3 horas con agitación a TA, una mezcla de 3,73 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,73 g de hidruro de sodio al 80%, en aceite, en 60 ml de DMF. Se añade agua a la mezcla de reacción, se extrae en AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 3,7 g del producto esperado en forma de aceite naranja.

D) 1-[4-(3,4-Difluorofenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.

Se deja 4 horas con agitación a TA, una mezcla de 3,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1,9 g de formiato de amonio y 1,4 g de paladio sobre carbono al 10%, en 60 ml de MeOH. Se filtra el catalizador, se concentra al vacío el líquido filtrado, se recoge el residuo en éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 2,5 g del producto esperado.

Preparación 8.9

1-[4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.



A) Clorhidrato de N-[1-bencil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]-4-clorobutanamida.

Se enfría a 0°C una mezcla de 20 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 8.4 y se añaden 120,7 ml de 4-clorobutironitrilo, gota a gota, 50,5 ml de una disolución de H_2SO_4 al 95% y se deja 2 horas con agitación a $0-5^\circ\text{C}$. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se alcaliniza a $\text{pH} = 14$ por adición de una disolución concentrada de NaOH, se extrae en DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO_4 y se concentra en parte del disolvente. Se filtra un residuo insoluble, se acidifica el líquido filtrado a $\text{pH} = 1$ por adición de una disolución de éter clorhídrico 2 N, se deja con agitación y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 9,8 g del producto esperado después de secado al vacío.

B) 1-[1-Bencil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.

A una disolución de 1,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente (base libre) en 60 ml de DMF, se añaden a TA 0,396 g de hidruro de sodio al 80%, en aceite y se deja una noche con agitación a TA. Se añade agua a la mezcla de reacción, se extrae en AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 1,7 g del producto esperado.

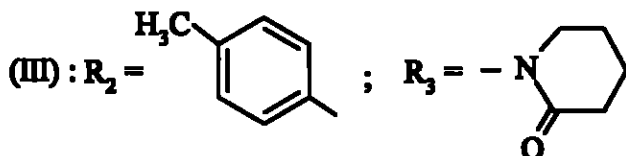
C) 1-[4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.

Se deja 3 horas con agitación a TA, una mezcla de 1,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,934 g de formiato de amonio y 0,026 g de paladio

sobre carbono al 10%, en 100 ml de MeOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se recoge el residuo en acetona, se filtra con succión el precipitado formado y se lava en acetona. Se obtienen 1,232 g del producto esperado.

Preparación 8.10

5 1-[4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]piperidin-2-ona



A) Clorhidrato de N-[1-bencil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]-5-cloropentanamida.

Se enfría a 0°C una mezcla de 6,8 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 8.4 y 50,3 g de 5-cloro-n-valeronitrilo, se añaden rápidamente 17,16 ml de una disolución de H₂SO₄ al 95% y se deja 4 horas con agitación a 0-5°C. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se alcaliniza a pH = 14 por adición de una disolución concentrada de NaOH, se extrae en DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se recoge el residuo por una disolución de éter clorhídrico 2 N, se deja con agitación y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 2 g del producto esperado.

B) 1-[1-Bencil-4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]piperidin-2-ona.

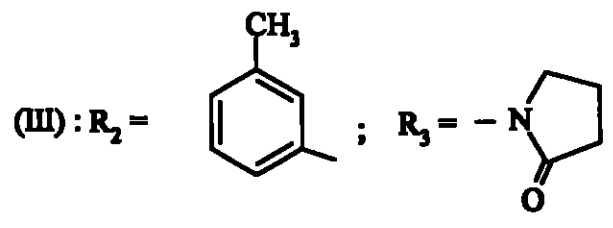
A una disolución de 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente (base libre) en 30 ml de DMF, se añaden a TA 0,2 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite y se deja una noche con agitación a TA. Se añade agua a la mezcla de reacción, se extrae en DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se recoge el residuo en éter iso y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,15 g del producto esperado.

C) 1-[4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]piperidin-2-ona

Se deja una noche con agitación a TA, una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1,04 g de formiato de amonio y 0,29 g de paladio sobre carbono al 10%, en 50 ml de MeOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 0,7 g del producto esperado.

Preparación 8.11

1-[4-(3-metilfenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.



A) 1-Bencil-4-(3-metilfenil)piperidin-4-ol.

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa A de la Preparación 8.3 a partir de 3,4 g de magnesio en 15 ml de THF, de una disolución de 20 g de 1-bromo-3-metilbenceno en 100 ml de THF y de una disolución de 22,13 g de 1-bencil-4-piperidona en 100 ml de THF. Se obtienen 26,54 g del producto esperado.

B) Clorhidrato de N-[1-bencil-4-(3-metilfenil)piperidin-4-il]-4-clorobutanamida.

Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa A de la Preparación 8.9 a partir de 24 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 14,5 ml de 4-clorobutironitrilo y 60,6 ml de una disolución de H₂SO₄ al 95%. Se obtienen 8,3 g del producto esperado.

C) 1-[1-Bencil-4-(3-metilfenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.

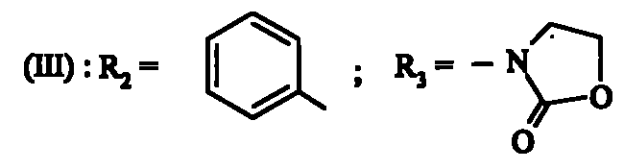
A una disolución de 7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente (base libre) en 150 ml de DMF, se añaden a TA 1,58 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite y se deja una noche con agitación a TA. Se extrae la mezcla de reacción en DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 6,7 g del producto esperado.

D) 1-[4-(3-metilfenil)piperidin-4-il]pirrolidin-2-ona.

Se deja una noche con agitación a TA, una mezcla de 6,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 3,53 g de formiato de amonio y 0,1 g de paladio sobre carbono al 10%, en 150 ml de MeOH. Se filtra el catalizador, se concentra el líquido filtrado al vacío, se recoge el residuo en acetona y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 3,5 g del producto esperado.

25 Preparación 8.12

3-(4-Fenilpiperidin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona.



A) Ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-fenilpiperidin-4-carboxílico.

Se enfría a 5°C una mezcla de 151 g de p-toluenosulfonato del ácido 4-

fenilpiperidin-4-carboxílico y 213 g de una disolución acuosa de NaOH al 30%, en 500 ml de agua. Se añade, gota a gota, una disolución de 68,2 g de cloroformiato de bencilo en 150 ml de acetona y se deja 6 días con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se vuelven a añadir 150 ml de acetona y se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 200 g de una disolución concentrada de HCl, 300 ml de agua y 300 ml de acetona previamente enfriados en un baño de hielo. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua después con éter. Se obtienen 89,7 g del producto esperado.

10 B) 4-(Clorocarbonil)-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de bencilo.

Se calienta para hacer hervir a reflujo, hasta que termina el desprendimiento de gases, una mezcla de 50,89 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 71,4 g de cloruro de tionilo en 400 ml de 1,2-dicloroetano. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo en acetona y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 55,3 g del producto esperado en forma de aceite verde.

15 C) 4-Isocianato-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de bencilo.

Se enfría a 5°C una disolución de 55,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 200 ml de acetona, se añade, gota a gota, una disolución de 19,5 g de aziduro de sodio en 80 ml de agua y se deja 2 horas con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se concentra al vacío, se recoge el residuo por una disolución al 5% de NaHCO₃, se extrae de tolueno, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentran dos tercios del disolvente al vacío. Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 1 hora el resto de la disolución de tolueno, después se concentra al vacío. Se obtienen 54 g del producto esperado en forma de aceite naranja que cristaliza.

20 D) 4-[(2-Cloroetoxi)carbonil]amino-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de bencilo.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 5 horas una mezcla de 3,36 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 8,04 g de 2-cloroetanol en 50 ml de 1,2-dicloroetano y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra al vacío, se recoge el residuo en pentano, se tritura, se filtra con succión el precipitado formado y se lava en pentano. Se obtienen 3,7 g del producto esperado.

30 E) 4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de bencilo.

Se deja una noche con agitación a TA, una mezcla de 3,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,7 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite, en 50 ml de DMF. Se concentra al vacío, se recoge el residuo por una disolución tampón pH

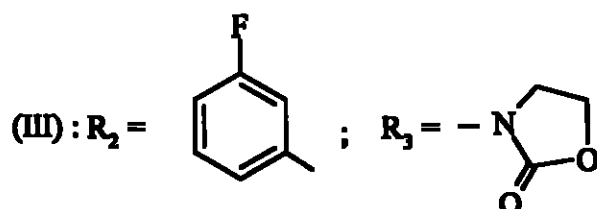
= 2, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se recoge el residuo en una mezcla de éter iso/pentano, se tritura, se filtra con succión el precipitado formado y se lava en éter iso. Se obtienen 2,7 g del producto esperado.

5 F) 3-(4-Fenilpiperidin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona.

Se calienta a 50°C durante 1 hora, una mezcla de 2,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1,34 g de formiato de amonio y 0,45 g de paladio sobre carbono al 10%, en 50 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 1,7 g del producto esperado.

10 Preparación 8.13

3-[4-(3-Fluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.



A) [1-Bencil-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]carbamato de 2-cloroetilo.

A una disolución de 9 g del compuesto obtenido en la etapa A de la
15 Preparación 8.7 y 3,84 g de trietilamina en 100 ml de 1,2-dicloroetano se añaden, a TA, 4,52 g de cloroformiato de 2-cloroetilo y se deja 1 hora con agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con la mezcla DCM/MeOH (100/1; v/v). Se obtienen 3,2
20 g del producto esperado.

B) 3-[1-Bencil-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.

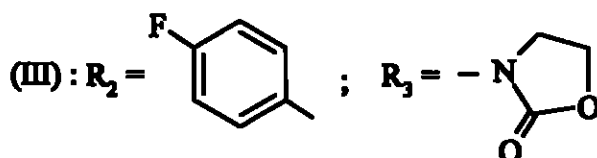
A una disolución de 3,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de DMF, se añaden, a TA, 0,85 g de hidruro de sodio al 60% en aceite, se deja 1 hora con agitación a TA, después se calienta durante 1 hora, a 30°C . Se concentra al
25 vacío, se recoge el residuo en agua, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con agua. Se obtienen 2,4 g del producto esperado después de secado al vacío.

C) 3-[4-(3-Fluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Se calienta a $50-60^\circ\text{C}$ durante 3 horas una mezcla de 2,4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1,28 g de formiato de amonio y 0,43 g de paladio sobre carbono al 10%, en 150 ml de EtOH. Después de enfriamiento a TA, se filtra el
30 catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 1,2 g del producto esperado.

Preparación 8.14

3-[4-(4-Fluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.

5 A) Bis-(2-cloroetil)carbamato de *terc*-butilo.

A una mezcla de 75 g de clorhidrato de bis-(2-cloroetil)amina y 91,7 g de di-*terc*-butildicarbonato en 1.000 ml de DCM, se añaden, a TA y gota a gota, 61,2 ml de trietilamina y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se extrae el residuo en éter, se lava la fase orgánica con agua, por
10 una disolución tampón pH = 2, por una disolución al 5% de NaHCO₃, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 101 g del producto esperado en forma de aceite, que se utiliza tal cual.

B) 4-Ciano-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

15 A una mezcla de 33,3 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite, en 200 ml de DMSO y 100 ml de THF, se añaden, gota a gota y a TA, una disolución de 50 ml de 4-fluorofenilacetonitrilo y 101 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 200 ml de THF, se deja 2 horas con agitación a TA, después se calienta para hacer hervir a reflujo durante 1 hora y se deja una noche con agitación a TA. Se vierte la mezcla de
20 reacción en una disolución saturada de NH₄Cl, se concentra el THF al vacío, se diluye la fase acuosa por adición de agua, se extrae en éter, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se recoge el aceite naranja obtenido en un mínimo de éter y se filtra con succión el producto cristalizado formado. Se obtienen 87,6 g del producto esperado.

25 C) Clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)piperidin-4-carbonitrilo.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 4 horas una mezcla de 87,6 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 33 ml de una disolución concentrada de HCl en 330 ml de MeOH. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo en acetona y se filtra con succión el producto cristalizado formado. Se
30 obtienen 54,71 g del producto esperado.

D) Ácido 4-(4-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 7 horas, una mezcla de 54,71 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 57 g de potasa en 360 ml de

dielenglicol, después se deja una noche con agitación a TA. Se lleva el volumen de mezcla de reacción hasta 900 ml por adición de hielo, se neutraliza a pH = 7 por adición de una disolución concentrada de HCl y se deja con agitación durante 2 horas. Se filtra con succión el precipitado formado y se lava en acetona. Se obtienen 31,56 g del producto esperado.

E) Ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico.

A una mezcla de 31,56 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 56,4 g de una disolución de NaOH al 30%, en 320 ml de agua, se añaden 50 ml de acetona, se enfría en un baño de hielo, se añaden gota a gota 20,12 ml de cloroformiato de bencilo y se deja una noche con agitación a TA. Se lava la mezcla de reacción en éter, se acidifica la fase acuosa al pH = 1 por adición de una disolución concentrada de HCl, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, después por la mezcla DCM/MeOH (100/2; v:v). Se obtienen 30,39 g del producto esperado.

F) 4-(Clorocarbonil)-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

A una disolución de 30,39 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, en 200 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 25 ml de cloruro de tionilo, después se calienta para hacer hervir a reflujo durante 4 horas. Se concentra al vacío, se recoge el residuo en DCM y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 31,8 g del producto esperado.

G) 4-(4-Fluorofenil)-4-isocianatopiperidin-1-carboxilato de bencilo.

Se enfría en un baño de hielo una disolución de 31,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 200 ml de acetona, se añade gota a gota una disolución de 11,1 g de aziduro de sodio en 15 ml de agua y se deja 1 hora con agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo en tolueno, se lava la fase orgánica por una disolución al 5% de NaHCO₃, por una disolución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 1 hora la disolución de tolueno resultante, después se concentra al vacío. Se recoge el residuo en pentano y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 26 g del producto esperado.

H) 4-[[[(2-cloroetoxi)carbonil]amino]-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 4 horas, una mezcla de 1,77 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,4 g de 2-cloroetanol en 50 ml de 1,2-dicloroetano, después se deja una noche con agitación a TA y se concentra al

vacío. Se obtienen 2,1 g del producto esperado.

I) 4-(4-Fluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

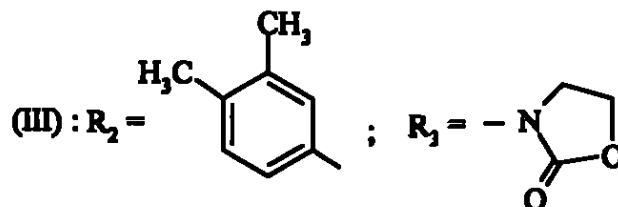
Se deja, 2 horas con agitación a TA, una mezcla de 2,1 g del compuesto
 5 obtenido en la etapa precedente y 0,388 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite, en 20 ml de DMF. Se concentra al vacío, se recoge el residuo por una disolución tampón pH = 2, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se recoge el residuo en pentano, se tritura y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 1,5 g del producto esperado.

10 J) 3-[4-(4-Fluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Se deja 1 hora con agitación a 40°C, una mezcla de 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,7 g de formiato de amonio y 0,2 g de paladio sobre carbono al 10%, en 20 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 0,9 g del producto esperado.

15 Preparación 8.15

3-[4-(3,4-dimetilfenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.



A) Bencil[bis(2-cloroetil)]amina.

Se enfría en un baño de hielo una mezcla de 150 g de clorhidrato de bis(2-
 20 cloroetil)amina y 144 g de bromuro de bencilo en 1.000 ml de DMF, se añaden, gota a gota, 120 ml de trietilamina, después se deja 5 horas con agitación a TA. Se concentra al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae en éter, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 110 g del producto esperado.

25 B) 1-Bencil-4-(3,4-dimetilfenil)piperidin-4-carbonitrilo.

A una suspensión de 5,78 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite, en 20 ml de THF y 10 ml de DMSO, se añade, gota a gota, una disolución de 10 g de 3,4-dimetilfenilacetónitrilo en 50 ml de DMSO, después se deja 30 minutos con agitación a TA. Se añade a continuación, gota a gota, una disolución de 14 g de compuesto
 30 obtenido en la etapa precedente, en 50 ml de DMSO y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae en éter, se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el

disolvente al vacío. Se recoge el residuo en una disolución de éter clorhídrico 2 N, se filtra con succión el precipitado formado y se lava en pentano. Se obtienen 18 g del producto esperado, F = 265-267°C.

C) Ácido 1-bencil-4-(3,4-dimetilfenil)piperidin-4-carboxílico.

5 Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 24 horas, una mezcla de 15 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 11,06 g de KOH en pastillas en 100 ml de etilenglicol. Después de enfriamiento a TA, se añade agua a la mezcla de reacción, se lava la fase acuosa en éter, se neutraliza la fase acuosa a pH = 7 por adición de una disolución concentrada de HCl y se filtra con succión el precipitado formado. Se
10 obtienen 10,6 g del producto esperado.

D) Clorhidrato del cloruro de 1-bencil-4-(3,4-dimetilfenil)piperidin-4-carbonilo.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 6 horas, una mezcla de 10,6 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 8,76 ml de cloruro de tionilo en 100 ml de 1,2-dicloroetano, después se deja una noche con agitación a TA. Se concentra
15 al vacío, se recoge el residuo en éter, se filtra con succión el precipitado formado, se lava en éter y en pentano. Se obtienen 9 g del producto esperado, que se utiliza tal cual.

E) 1-Bencil-4-(3,4-dimetilfenil)-4-isocianatopiperidina.

Se enfría a 0°C una disolución de 9 g del compuesto obtenido en la etapa
20 precedente y 5,16 ml de trietilamina en 200 ml de acetona, se añade, gota a gota, una disolución de 3,1 g de aziduro de sodio en 15 ml de agua y se deja con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo en tolueno, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se calienta para hacer hervir a reflujo durante 3 horas la fase de tolueno. Se concentra al vacío y se
25 obtienen 4 g del producto esperado, que se utiliza tal cual.

F) [1-Bencil-4-(3,4-dimetilfenil)piperidin-4-il]carbarnato de 2-cloroetilo.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 4 horas, una mezcla de 4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10,05 g de 2-cloroetanol en 50 ml de 1,2-dicloroetano. Se concentra al vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla DCM/MeOH (100/5 ; v/v). Se obtienen 2 g del producto
30 esperado, que se utiliza tal cual.

G) 3-[1-Bencil-4-(3,4-dimetilfenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Se deja 2 horas con agitación a TA, una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,4 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite, en 20 ml de
35 DMF. Se concentra al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae en AcOEt, se

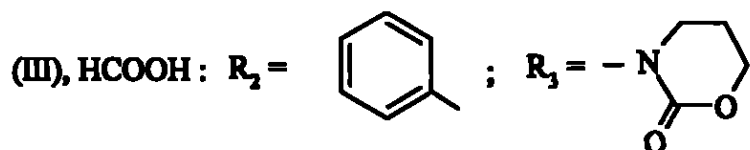
lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 1,4 g del producto esperado.

H) 3-[4-(3,4-dimetilfenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Se deja 2 horas con agitación a 30°C , una mezcla de 1,4 g del compuesto
5 obtenido en la etapa precedente, 0,73 g de formiato de amonio y 0,41 g de paladio sobre carbono al 10%, en 30 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtiene 1 g del producto esperado.

Preparación 8.16

Formiato de 3-(4-fenilpiperidin-4-il)-1,3-oxazinan-2-ona.



10

A) 4-[(3-Cloropropoxi)carbonil]amino]-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de bencilo.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 4 horas, una mezcla de 4 g del
compuesto obtenido en la etapa C de la Preparación 8.12 y 5 ml de 3-cloro-1-propanol
en 100 ml de 1,2-dicloroetano. Se vuelven a añadir 5 ml de 3-cloro-1-propanol,
16 después se prosigue el reflujo durante 1 hora. Se vuelven a añadir 5 ml de 3-cloro-1-propanol y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra al vacío y se obtienen 4,14 g del producto esperado.

B) 4-(2-Oxo-1,3-oxazinan-3-il)-4-fenilpiperidin-1-carboxilato de bencilo.

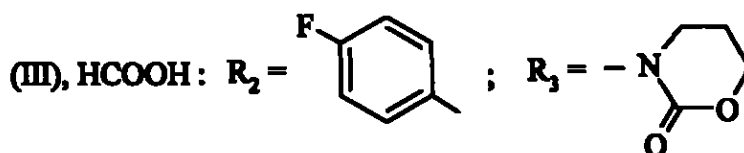
Se deja 2 horas con agitación a TA, una mezcla de 4,14 g del compuesto
20 obtenido en la etapa precedente y 0,769 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite, en 50 ml de DMF. Se concentra al vacío, se recoge el residuo en éter iso y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 3,19 g del producto esperado después de secado al vacío.

C) Formiato de 3-(4-fenilpiperidin-4-il)-1,3-oxazinan-2-ona.

Se deja 3 horas con agitación a TA, una mezcla de 3,19 g del compuesto
25 obtenido en la etapa precedente, 1,53 g de formiato de amonio y 0,43 g de paladio sobre carbono al 10%, en 60 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtiene 1 g del producto esperado.

Preparación 8.17

30 Formiato de 3-[4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona.



A) 4-[(3-Cloropropoxi)carbonil]amino]-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 1 hora, una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en la etapa G de la Preparación 8.14 y 8 g de 3-cloro-1-propanol en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo en pentano, se deja 1 hora con agitación y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 2,5 g del producto esperado después de secado al vacío.

B) 4-(4-Fluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

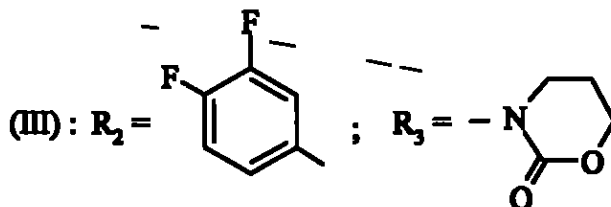
Se deja 1 hora con agitación a TA, una mezcla de 2,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,445 g de hidruro de sodio al 80%, en aceite, en 20 ml de DMF. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo por una disolución tampón pH = 2, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se recoge el residuo en la mezcla éter iso/pentano, se tritura y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 1,1 g del producto esperado.

C) Formiato de 3-[4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona.

Se deja 1 hora con agitación a TA, una mezcla de 1,1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,5 g de formiato de amonio y 0,14 g de paladio sobre carbono al 10%, en 20 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 0,7 g del producto esperado.

Preparación 8.18

3-[4-(3,4-Difluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona.



A) 4-(3,4-Difluorofenil)piperidin-4-amina.

Se enfría en un baño de hielo una mezcla de 33 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 8.8 y 18,42 g de formiato de amonio en 500 ml de MeOH,

se añaden 0,5 g de paladio sobre carbono al 10%, se deja 3 horas con agitación dejando subir la temperatura a TA, después se calienta a 40°C, durante 1 hora. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 28 g del producto esperado.

5 B) 4-Amino-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

A una mezcla de 27,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 57,7 ml de trietilamina en 500 ml de DCM, se añaden, gota a gota y a TA, 22,1 g de cloroformiato de bencilo y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se extrae el residuo en DCM, se lava la fase orgánica con
10 agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (95/5; v/v). Se obtienen 11,51 g del producto esperado.

C) 4-[[[(3-Cloropropoxi)carbonil]amino]-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

15 A una mezcla de 5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 4,42 ml de trietilamina en 100 ml de DCM, se añaden, gota a gota y a TA, 2,27 g de cloroformiato de 3-cloropropilo y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se extrae el residuo en DCM, se lava la fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el
20 disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, después por la mezcla DCM/MeOH (100/2; v/v). Se obtienen 1,9 g del producto esperado.

D) 4-(3,4-Difluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

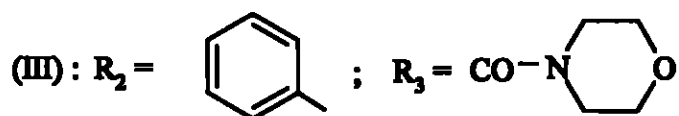
25 Se deja 2 horas con agitación a TA, una mezcla de 1,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,33 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite, en 30 ml de DMF. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo en éter iso y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 1,5 g del producto esperado después de secado al vacío.

30 E) 3-[4-(3,4-Difluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona.

Se deja una noche con agitación a TA, una mezcla de 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,88 g de formiato de amonio y 0,18 g de paladio sobre carbono al 10%, en 50 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 0,87 g del producto esperado.

35 Preparación 8.19

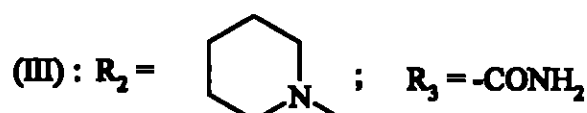
4-[(4-Fenilpiperidin-4-il)carbonil]morfolina.



Se prepara este compuesto según los modos de operación descritos en la Preparación 1.29 en la patente internacional WO 97/10211.

5 Preparación 8.20

Formiato de 1,4'-bipiperidin-4'-carboxamida.



A) 1'-Bencil-1,4'-bipiperidin-4'-carboxamida.

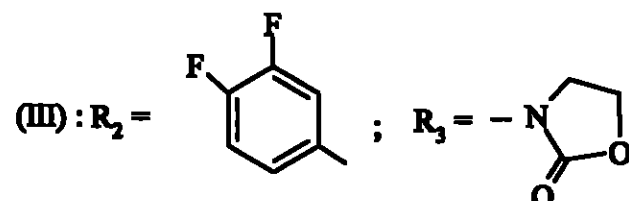
10 Se prepara este compuesto según el modo de operación descrito en la etapa B de la Preparación 3.1 en la patente internacional WO 02/094821.

B) Formiato de 1,4'-bipiperidin-4'-carboxamida.

Se deja 4 horas y 30 minutos, una mezcla de 50 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 31,4 g de formiato de amonio y 12,5 g de paladio sobre carbono al 50%, en 200 ml de MeOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al
15 vacío. Se obtienen 22,5 g del producto esperado.

Preparación 8.21

3-[4-(3,4-Difluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.



20 A) 4-[(2-Cloroetoxi)carbonil]amino]-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

A una disolución de 5 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 8.18 y 4,42 ml de trietilamina en 100 ml de DCM, se añaden, gota a gota a TA, 2,06 g de cloroformiato de 2-cloroetilo y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se extrae el residuo en DCM, se lava la
25 fase orgánica con agua, por una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, después por la mezcla DCM/MeOH (97/3 ; v/v) Se obtienen 1,55 g del producto esperado.

B) 4-(3,4-Difluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

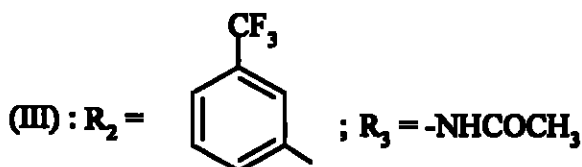
A una mezcla de 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de DMF, se añaden 0,16 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite y se deja 2 horas con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo en éter iso, se filtra con succión el precipitado formado y seca al vacío. Se obtienen 1,16 g del producto esperado.

C) 3-[4-(3,4-Difluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Se deja una noche con agitación a TA, una mezcla de 1,15 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,52 g de formiato de amonio y 0,15 g de paladio sobre carbono al 10%, en 60 ml de EtOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 0,73 g del producto esperado.

Preparación 8.22

Formiato de N-[4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]acetamida.



A) 1-Bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ol.

A una mezcla de 24,5 g de 4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina (comercial) y 27,6 g de K_2CO_3 en 20 ml de DMF, se añaden, gota a gota y a TA, 17,1 g de bromuro de bencilo, después se calienta a 40°C durante 2 horas y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 31 g del producto esperado.

B) N-[1-Bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]acetamida.

A una disolución de 31 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 107 ml de acetonitrilo, se añaden, gota a gota y a una temperatura inferior a 20°C, 88,65 ml de H_2SO_4 al 95% y se deja 6 horas con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción en hielo, se neutraliza por adición de una disolución concentrada de NaOH, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y seca. Se obtienen 17,7 g del producto esperado después de cristalización en propan-2-ol.

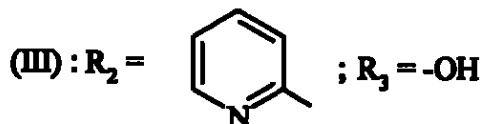
C) Formiato de N-[4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il]acetamida.

Se deja una noche con agitación a TA, una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1,5 g de formiato de amonio y 0,4 g de paladio sobre

carbono al 10%, en 60 ml de MeOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 3 g del producto esperado.

Preparación 8.23

Formiato de 4-(piridin-2-il)piperidin-4-ol.



5

A) 1-Bencil-4-(piridin-2-il)piperidin-4-ol.

Se enfría a -70°C una disolución de 22,2 g de 2-bromopiridina en 100 ml de THF, se añaden, gota a gota, 87,8 ml de n-butilitio y se deja 30 minutos con agitación. Se añade a continuación, gota a gota y a -60°C , una disolución de 25,6 g de 1-bencil-4-piperidinona en 100 ml de THF y se deja una noche con agitación dejando subir la temperatura a TA. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae en éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, después por el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (90/10; v/v). Se obtienen 21,5 g del producto esperado.

15

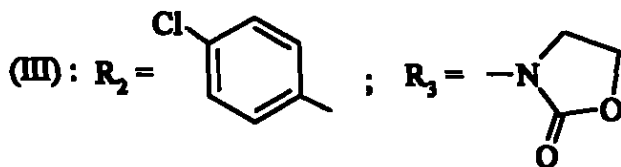
B) Formiato de 4-(piridin-2-il)piperidin-4-ol.

Se deja 4 horas con agitación a TA, una mezcla de 5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 3,5 g de formiato de amonio y 0,1 g de paladio sobre carbono al 10%, en 50 ml de MeOH. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado al vacío. Se obtienen 3,4 g del producto esperado.

20

Preparación 8.24

Clorhidrato de 3-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.



A) 1-Bencil-4-(4-clorofenil)piperidin-4-carbonitrilo.

A una suspensión de 9,8 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite, en 140 ml de THF y 60 ml de DMSO, se añade, gota a gota y a TA, una disolución de 11,3 g de 4-clorofenilacetonitrilo y 20 g de clorhidrato de bencil[bis(2-cloroetil)]amina en 140 ml de THF y 60 ml de DMSO, después se calienta a $70-80^{\circ}\text{C}$, durante 2 horas. Después de enfriamiento, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se extrae en éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se

30

cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla heptano/AcOEt (90/10; v/v). Se obtienen 19,6 g del compuesto esperado.

B) Ácido 1-bencil-4-(4-clorofenil)piperidin-4-carboxílico.

Se calienta a 200°C durante 18 horas, una mezcla de 19,6 g del compuesto
5 obtenido en la etapa precedente y 14,15 g de KOH en pastillas, en 150 ml de etilenglicol. Después de enfriamiento a TA, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, se lava la fase acuosa en éter, se acidifica la fase acuosa a pH = 6,5 por adición de una disolución concentrada de HCl, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua, después con acetona y seca. Se obtienen 19 g del compuesto
10 esperado.

C) Clorhidrato del cloruro de 1-bencil-4-(4-clorofenil)piperidin-4-carbonilo.

Se calienta para hacer hervir a reflujo durante 4 horas, una mezcla de 19 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 40,5 ml de cloruro de tionilo, después se deja una noche con agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción al vacío, se
15 recoge el residuo en tolueno y se evapora el disolvente al vacío. Se obtienen 21 g del compuesto esperado, que se utiliza tal cual.

D) 1-Bencil-4-(4-clorofenil)-4-isocianatopiperidina.

Se enfría a 0°C una suspensión de 20,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 13 ml de trietilamina en 200 ml de acetona, se añade, gota a gota, una
20 disolución de 9,6 g de aziduro de sodio en 50 ml de agua, se deja 30 minutos con agitación, después 1 hora a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo en tolueno, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se calienta para hacer hervir a reflujo durante 4 horas la fase de tolueno. Después de una noche con agitación a TA, se evapora el disolvente al vacío y se obtienen 10,5 g del compuesto
25 esperado, que se utiliza tal cual.

E) [1-Bencil-4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]carbamato de 2-cloroetilo.

Se calienta a 80°C durante 1 hora, una mezcla de 10,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 20 ml de 2-cloroetanol, después se deja una noche con agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo en AcOEt, se lava la
30 fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, después por el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (90/10; v/v). Se obtienen 8,3 g del compuesto esperado.

F) 3-[1-Bencil-4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.

35 A una disolución de 8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 45

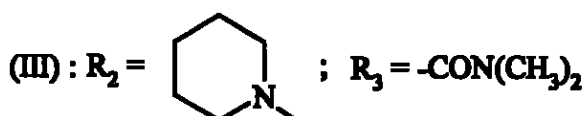
ml de DMF, se añaden, por porciones y a TA, 1,73 g de hidruro de sodio al 60%, en aceite, después se calienta a 50°C, durante 1 hora. Se concentra al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae en AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se recoge el residuo en pentano, se
5 tritura, se filtra con succión el precipitado formado y se lava en pentano. Se obtienen 6,2 g del compuesto esperado.

G) Clorhidrato de 3-[4-(4-clorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona.

Se enfría a 0°C una mezcla de 6,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 2,3 g de K₂CO₃ en 60 ml de DCM, se añaden, gota a gota, 2,87 g de
10 cloroformiato de 1-cloroetilo, se deja 1 hora con agitación en frío, después 1 hora a TA. Se filtra el residuo insoluble y se concentra al vacío el líquido filtrado. Se recoge el residuo por 50 ml de MeOH y se deja una noche con agitación a TA. Se concentra al vacío, se disuelve el residuo en una mezcla DCM/MeOH, se añade sobre una mezcla éter/pentano, se filtra con succión el precipitado formado y se lava en éter. Se obtienen
15 4,2 g del compuesto esperado.

Preparación 8.25

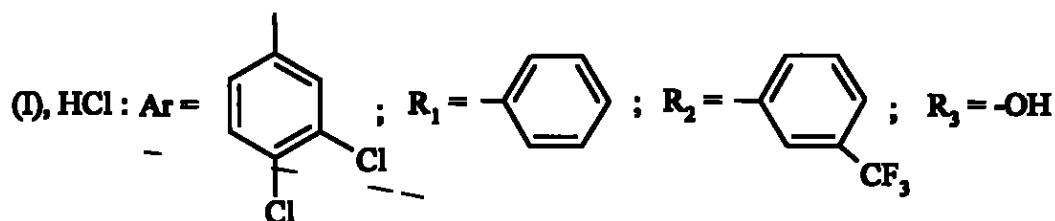
N,N-Dimetil-1,4'-bipiperidin-4'-carboxamida.



Se prepara este compuesto según los modos de operación descritos en la
20 Preparación 3.1 en la patente Internacional WO 02/094821.

EJEMPLO 1: Compuesto n° 1

Clorhidrato de 6- (3,4-diclorofenil) -6- [2- [4-hidroxi -4- [3- (trifluorometil) fenil] piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro.



A una disolución de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 7.1 en 20 ml de DCM, se añaden 0,337 g de 4-hidroxi-4-[3-trifluorometil]fenil]piperidina (comercial), después 0,61 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,0085 g de ácido acético y se deja una noche con agitación a TA. Se alcaliniza la mezcla de reacción

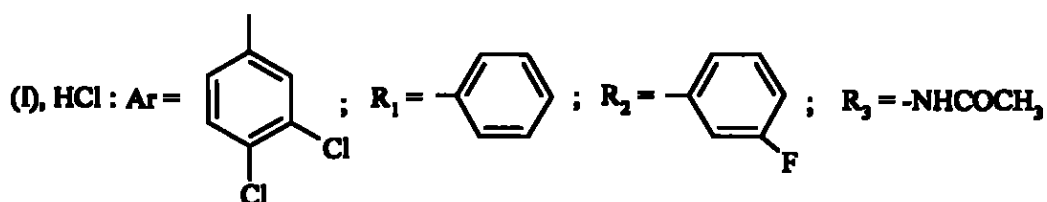
~~114~~
114

por adición de una disolución al 10% de Na_2CO_3 , se extrae en DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, después por el gradiente de la mezcla DCM/EtOH hasta (98/2 v/v). Se recoge el producto obtenido en éter clorhídrico 2 N, se concentra al vacío, se disuelve el residuo en el DCM, se añade del éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,42 g del producto esperado.

$$\alpha_D^{20} = + 30^\circ \text{ (c = 0,25; MeOH)}.$$

EJEMPLO 2: Compuesto n° 3

10 Clorhidrato de N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro.



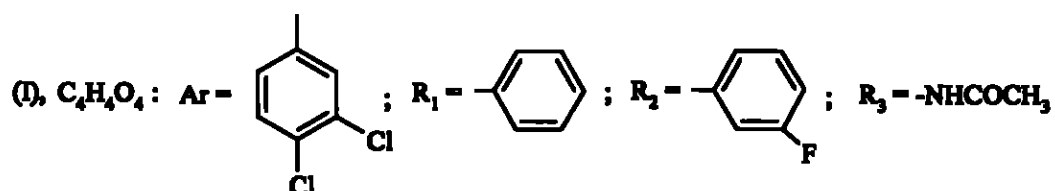
A una disolución de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 7.1 en 20 ml de DCM, se añaden 0,387 g del compuesto obtenido en la Preparación 8.2, después 0,61 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,0085 g de ácido acético y se deja una noche con agitación a TA. Se alcaliniza la mezcla de reacción por adición de una disolución al 10% de Na_2CO_3 , se extrae en DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, después por el gradiente de la mezcla DCM/MeOH hasta (97/3 v/v). Se recoge el producto obtenido en éter clorhídrico 2 N, se concentra al vacío, se disuelve el residuo en DCM, se añade éter y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,57 g del producto esperado.

$$\alpha_D^{20} = + 29,8^\circ \text{ (c = 0,5; MeOH)}.$$

25 RMN ¹H: DMSO-d₆: δ (ppm): 1,9: s: 3H; 2,3: mt: 2H; 2,4-3,7: m: 10H; 4,0-4,75: m: 4H; 7,0-7,9: m: 12H; 8,2: s: 1H; 11: se: 1H.

EJEMPLO 3: Compuesto n° 4

Fumarato de N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro.

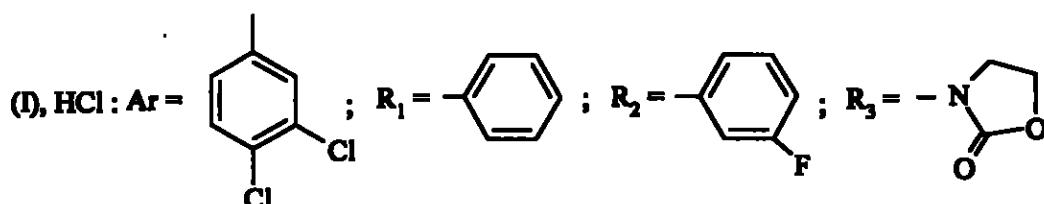


Se calienta para hacer hervir a reflujo una disolución de 4,5 g del compuesto n° 3 en forma de base libre, en 72 ml de acetonitrilo, se añaden 0,896 g de ácido fumárico y se prosigue el reflujo durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción a TA y se deja 1 hora con agitación a TA. Se filtra con succión el producto cristalizado formado y se seca al vacío. Se obtienen 2,3 g del producto esperado en forma de fumarato, F = 244-245°C.

$$\alpha_D^{20} = +24,4^\circ (c = 0,25; MeOH).$$

10 EJEMPLO 4: Compuesto n° 14

Clorhidrato de 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro.



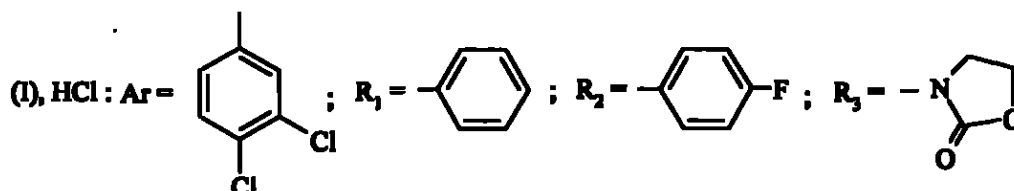
Se deja una noche con agitación a TA, una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la Preparación 7.1, 0,36 g del compuesto obtenido en la Preparación 8.13, 0,58 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,0085 g de ácido acético en 50 ml de DCM. Se lava la mezcla de reacción por una disolución al 10% de Na_2CO_3 , se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, después por la mezcla DCM/MeOH (99/1; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se añade éter clorhídrico 2 N, se filtra con succión el precipitado formado y se lava en éter. Se obtienen 0,4 g del producto esperado.

$$\alpha_D^{20} = +32,4^\circ (c = 0,5; MeOH).$$

RMN ^1H : DMSO- d_6 : δ (ppm): 2,3: mt: 2H; 2,4-3,7: m: 12H; 4,0-4,75: m: 6H; 7,0-7,9: m: 12H; 11: se: 1H.

EJEMPLO 5: Compuesto n° 15

Clorhidrato de 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(4-fluorofenil)-4-52-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro.



Se deja una noche con agitación a TA, una mezcla de 0,5 g del compuesto
 5 obtenido en la Preparación 7.1, 0,38 g del compuesto obtenido en la Preparación 8.14,
 0,81 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,0085 g de ácido acético en 50 ml de DCM.
 Se lava la mezcla de reacción por una disolución al 10% de Na₂CO₃, con agua, se
 seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente al vacío. Se cromatografía el residuo
 sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, después por la mezcla DCM/MeOH hasta
 10 (100/3 ; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se añade éter clorhídrico 2 N,
 se filtra con succión el precipitado formado y se lava con éter. Se obtienen 0,58 g del
 producto esperado.

$$\alpha_D^{20} = + 31^\circ (c = 0,5; \text{MeOH}).$$

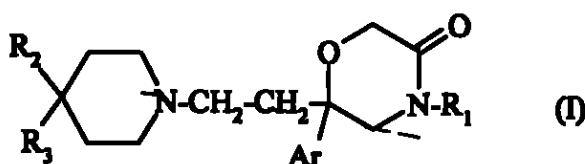
RMN ¹H: DMSO-d₆: δ (ppm) : 2,3: mt: 2H; 2,4-3,7: m: 12H; 4,0-4,75: m: 6H; 7,0-
 7,9: m: 12H; 11: se: 1H.

15 La TABLA I siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas
 de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla:

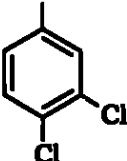
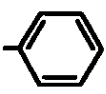
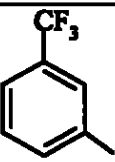
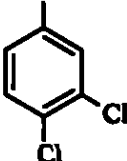
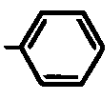
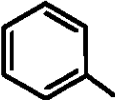
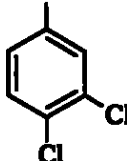
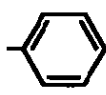
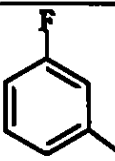
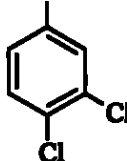
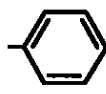
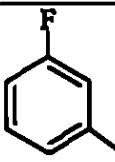
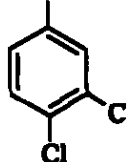
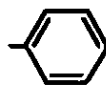
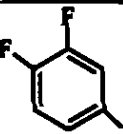
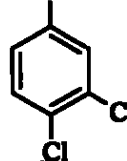
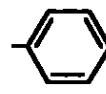
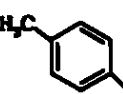
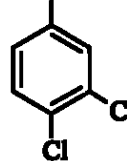
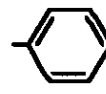
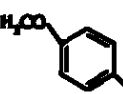
- en la columna "Sel", "-" representa un compuesto en forma de base libre,
 aunque "HCl" representa un compuesto en forma de clorhidrato y "C₄H₄O₄" representa
 un compuesto en forma de fumarato:

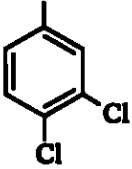
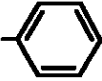
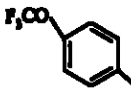
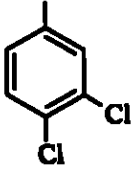
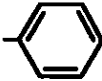
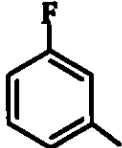
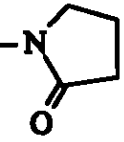
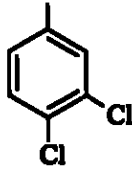
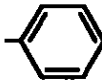
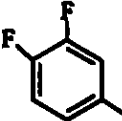
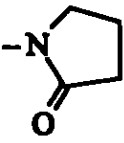
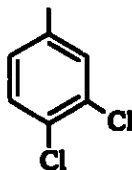
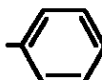
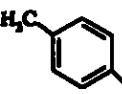
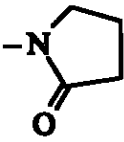
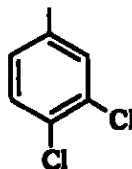
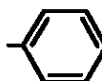
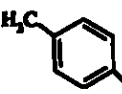
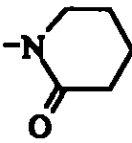
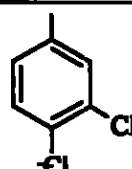
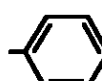
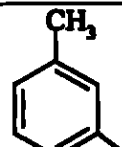
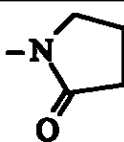
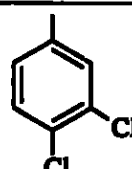
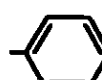
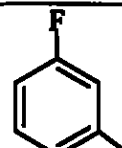
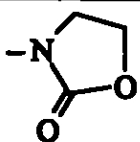
20

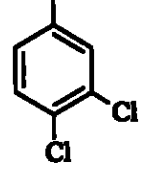
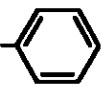
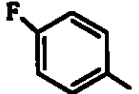
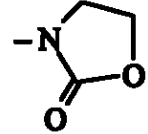
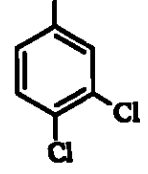
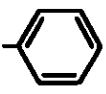
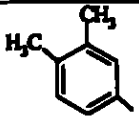
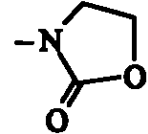
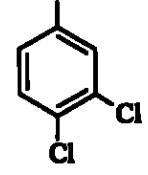
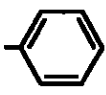
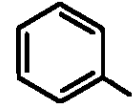
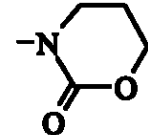
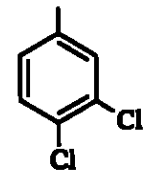
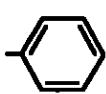
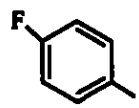
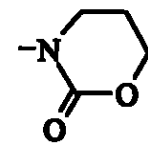
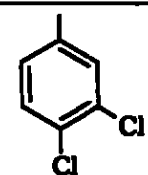
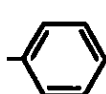
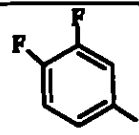
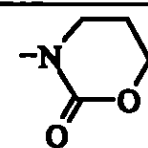
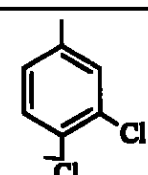
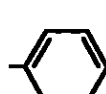
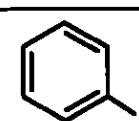
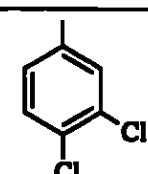
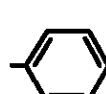
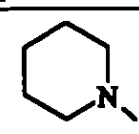
TABLA I



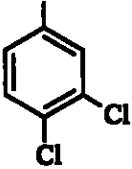
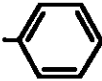
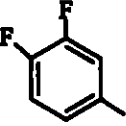
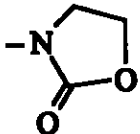
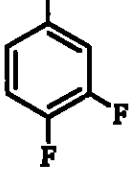
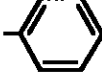
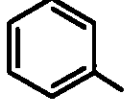
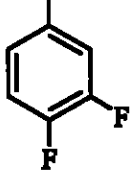
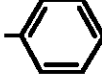
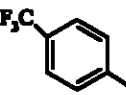
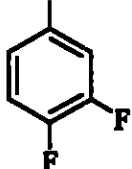
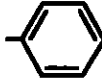
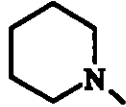
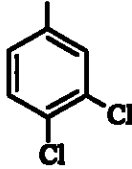
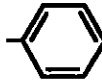
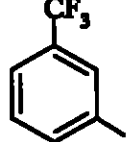
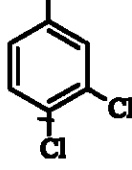
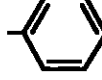
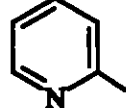
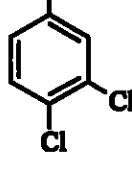
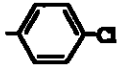
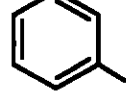
25

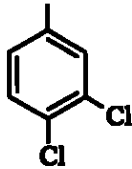
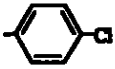
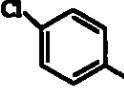
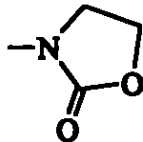
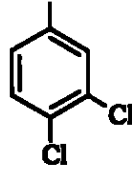
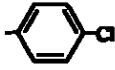
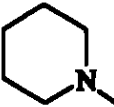
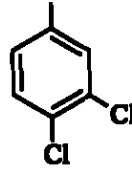
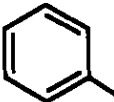
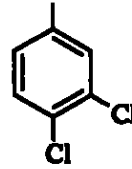
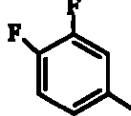
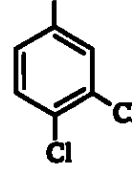
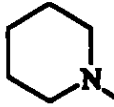
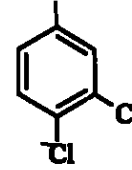
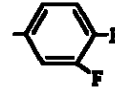
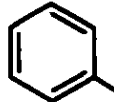
Compuestos n°	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	RMN $\alpha_D^{20} = (c; MeOH)$ MH ⁺ , tr
1				- OH	HCl	+ 30° (c = 0,2)
2				-NHCOCH ₃	HCl	+ 31,8° (c = 0,5)
3				-NHCOCH ₃	HCl	+ 29,8° (c = 0,5)
4				-NHCOCH ₃	C ₄ H ₄ O ₄	+ 24,4° (c = 0,2)
5				-NHCOCH ₃	HCl	+ 30,4° (c = 0,5)
6				-NHCOCH ₃	HCl	RMN MH ⁺ = 580, tr = 6,75
7				-NHCOCH ₃	HCl	+ 11,9° (c = 0,5)

Compuestos n°	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	RMN $\alpha_D^{20} = (c; MeOH)$ MH+, tr
8				-NHCOCH ₃	HCl	RMN MH+= 650, tr = 7,17
9					HCl	+ 31,4° (c = 0,5)
10					HCl	+ 26,8° (c = 0,5)
11					HCl	RMN MH+= 606, tr = 7,1
12					HCl	+ 33,2° (c = 0,5)
13					HCl	+ 35,2° (c = 1)
14					HCl	+ 32,4° (c = 0,5)

Compuestos n°	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	RMN $\alpha_D^{20} = (c; MeOH)$ MH+, τ
15					HCl	+ 31° (c = 0,5)
16					HCl	+ 28° (c = 0,5)
17					HCl	+ 33,2° (c = 0,5)
18					HCl	+ 37° (c = 0,5)
19					HCl	RMN MH+ = 644, $\tau = 6,48$
20					HCl	+ 29,2° (c = 0,2)
21				-CONH ₂	2H Cl	+ 32,4° (c = 0,2)

120

Compuestos n°	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	RMN $\alpha_D^{20} = (c; MeOH)$ MH ⁺ , tr
22					HCl	+ 29,6° (c = 1)
23				-NHCOCH ₃	HCl	+ 23,4° (c = 0,5)
24				-NHCOCH ₃	HCl	+ 17° (c = 0,5)
25				-CONH ₂	2H Cl	+ 18,2° (c = 0,5)
26				-NHCOCH ₃	HCl	+ 29,2° (c = 0,1)
27				-OH	HCl	+ 30,4° (c = 1)
28				-NHCOCH ₃	HCl	MH ⁺ = 800, tr = 7,02

Compuestos n°	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	Sal	RMN $\alpha_D^{20} = (c; \text{MeOH})$ MH+, tr
29					HCl	MH+ = 662, tr = 7,54
30				- CON(CH ₃) ₂	2 HCl	MH+ = 621, tr = 7,45
31				-NHCOCH ₃	HCl	MH+ = 584, tr = 6,69
32				-NHCOCH ₃	HCl	MH+ = 620, tr = 6,93
33				- CON(CH ₃) ₂	2H Cl	MH+ = 605, tr = 7,27
34				-NHCOCH ₃	HCl	MH+ = 602, tr = 6,90

RMN ¹H del compuesto n° 8 : DMSO-d₆: δ (ppm) : 1,87: s: 3H; 1,9-2,1: t: 2H; 2,25: s: 3H; 2,3-3,2: m: 8H; 3,3-3,5: t: 2H; 4,13: s: 2H; 4,42: dd: 2H; 7,0-7,6: m: 10H; 7,6-7,8: m: 2H; 8,0: ss: 1H; 10,2: ss: 1H.

RMN ¹H del compuesto n° 8 : DMSO-d₆: δ (ppm) : 1,9: s: 3H; 2,1-2,4: m: 2H; 2,5-3,2: m: 8H; 3,3-3,6: m: 2H; 4,1: s: 2H; 4,4: dd: 2H; 7,2-7,6: m: 10H; 7,7-7,8: 2d : 2H; 8,2: s: 1H; 10,6: ss: 1H.

RMN ¹H del compuesto n° 11 : DMSO-d₆: δ (ppm) : 1,7-2,2: m: 4H; 2,2-2,4: t+d : 5H; 2,4-3,2: m: 10H; 3,4-3,6: t: 2H; 4,14: s: 2H; 4,42: dd: 2H; 7,1-7,8: m: 10H; 7,8-7,8: m: 2H; 10,2: ss: 1H.

RMN ¹H del compuesto n° 19 : DMSO-d₆: δ (ppm) : 1,8-1,9: m: 2H; 2,19: t: 2H;
5 2,3-3,2: m: 9H; 3,2-3,6: m: 3H; 3,9-4,2: m: 4H; 4,4: dd: 2H; 7,1-7,8: m: 9H; 7,8-7,8: m: 2H; 10,5: ss: 1H.

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos.

La afinidad de los compuestos por los receptores de las taquicinas NK₂ se ha
10 evaluado in vitro midiendo la inhibición de la conexión de la [¹²⁵I]His-neurocinina A ([¹²⁵I]His-NKA) de los receptores clonados NK₂ humanos expresados por las células CHO (Y. Takeda et al., J. Neurochem., 1.992, 59, 740-745).

Los ensayos se han efectuado según Emonds-Alt et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 2.002, 303, 1.171-1.179).

15 Los compuestos según la invención inhiben considerablemente la conexión [¹²⁵I]His-NKA de los receptores NK₂ humanos clonados y expresados en las células CHO con una constante de inhibición K_i comprendida entre 50 nM y 0,05 nM. Así, el compuesto n° 3 posee una constante de inhibición (K_i) igual a 0,16 nM.

20 Los compuestos de la presente invención se han evaluado también in vivo en un modelo de farmacodinámica.

En el ratón, la inyección en el cuerpo estriado de un agonista específico del receptor NK₂ la [Nle¹⁰]NKA(4-10) provoca un comportamiento de rotación que está inhibido de manera dependiente de la dosis por los compuestos según la invención administrados por vía oral. Este ensayo se ha efectuado según Poncelet et al.
25 (Neurosci. Lett., 1.993, 149, 40-42). En este ensayo, el compuesto n° 3 posee una dosis eficaz 50 (DE₅₀) de 0,023 mg por kg por vía oral.

Estos resultados farmacológicos muestran que los compuestos según la invención, en particular el compuesto n° 3, son los antagonistas de los receptores NK₂ en el bloqueo de los efectos-farmacológicos provocados por la neurocinina A. Además,
30 estos resultados muestran que los compuestos según la invención pasan bien la barrera hematoencefálica y son activos por vía oral.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a
35 tratar y a prevenir toda la patología central y/o periférica donde esté implicada la

123

neurocinina A por el compuesto intermedio de su receptor NK₂.

Los compuestos según la invención pueden ser utilizados pues para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos antagonistas de los receptores NK₂ de la neurocinina A.

5 Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de este último con un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

10 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica y son especialmente útiles:

- como analgésico, en particular en el tratamiento: de dolores traumáticos tales como los dolores posoperatorios; de la neuralgia del plexo braquial; de dolores crónicos tales como los dolores artríticos debido a la osteoartritis, la artritis reumatoide o la artritis psoriática; de dolores neuropáticos tales como la neuralgia posherpética, la
15 neuralgia del trigémino, la neuralgia segmental o intercostal, la fibromialgia, la causalgia, la neuropatía periférica, la neuropatía diabética, las neuropatías inducidas por una quimioterapia, las neuropatías asociadas al SIDA, la neuralgia occipital, la neuralgia de Hunt, la neuralgia glossofaríngea; de los dolores de la ilusión de los miembros amputados; de diversas formas de dolor de cabeza tales como la migraña
20 crónica o aguda, de dolor temporomandibular, de dolor del seno maxilar, de neuralgia facial, de odontalgia; de dolor canceroso; de dolor de origen visceral; de dolor gastrointestinal; de dolor debido a la compresión nerviosa, de dolores debidos a la práctica intensiva de un deporte; de la dismenorrea; de dolor menstrual; de dolor debido a una meningitis, a una aracnoiditis; de dolor musculoesquelético; de dolores
25 en la parte inferior de la espalda debidos a una estenosis espinal, a un disco prolapsado, a una ciática; de dolor anginoso; de dolores debidos a una espondiloartritis anquilosante; de dolores asociados a la gota; de dolores asociados a las quemaduras, a la cicatrización, a una dermatitis pruriginosa; de dolor del tálamo;

- como antiinflamatorio en particular para tratar las inflamaciones en el asma, la
30 gripe, las bronquitis crónicas (en particular la bronquitis crónica obstructiva, COPD de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica inglesa), la tos, las alergias, el broncoespasmo y la artritis reumatoide; las enfermedades inflamatorias del sistema gastrointestinal, por ejemplo, la enfermedad de Crohn, las colitis ulcerosas, las pancreatitis, las gastritis, la inflamación de los intestinos, los trastornos causados por
35 los antiinflamatorios no esteroideos, los efectos inflamatorios y secretorios debidos a

las infecciones bacterianas, por ejemplo, debidas a Clostridium difficile; las enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo, el herpes y el eczema; las enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como la cistitis y la incontinencia; las inflamaciones oftálmicas tales como la conjuntivitis, la vitreoretinopatía; las
5 inflamaciones dentales tales como gingivitis y periodontitis;

- en el tratamiento de enfermedades alérgicas en particular de la piel como: la urticaria, las dermatitis de contacto, las dermatitis atópicas y las enfermedades respiratorias como las rinitis;

- en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, en particular
10 de psicosis tales como: la esquizofrenia, la manía y la demencia; de trastornos cognitivos tales como: la enfermedad de Alzheimer, la ansiedad, la demencia asociada al SIDA; de neuropatías diabéticas; de la depresión; de la enfermedad de Parkinson; de la dependencia de las drogas; del abuso de sustancias; de trastornos de la vigiliencia, del sueño, del ritmo circadiano, del humor, de la epilepsia; del síndrome de
15 Down; de la corea de Huntington; de trastornos somáticos asociados al estrés; de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob; de trastornos asociados al pánico, a la fobia, al estrés; de trastornos obsesivos compulsivos; de tics; de trastornos bipolares; de trastornos esquizoafectivos; de trastornos de la personalidad; de trastornos asociados a déficit de
20 atención o de hiperactividad;

- en el tratamiento de las modificaciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica durante los procesos inflamatorios y autoinmunitarios del sistema nervioso central, por ejemplo durante infecciones asociadas al SIDA;

- como miorelajante y antiespasmódico;

25 - en el tratamiento de las náuseas y vómitos agudos o retardados y anticipados, por ejemplo las náuseas y los vómitos inducidos por las drogas como los agentes utilizados en quimioterapia durante un cáncer, por terapias por rayos durante irradiaciones del tórax o del abdomen en el tratamiento de cáncer, de carcinoidosis; por ingestión de veneno; por toxinas debidas a trastornos metabólicos o infecciosos
30 como las gastritis o producidos durante infección gastrointestinal bacteriana o viral; durante un embarazo; durante problemas vestibulares tales como el mal del viajero, los vértigos, el síndrome de Ménière; durante enfermedades posoperatorias; las náuseas y vómitos inducidos por diálisis, por las prostaglandinas; por obstrucciones gastrointestinales; durante la motilidad gastrointestinal reducida; durante dolores
35 viscerales por infarto de miocardio o peritonitis; durante la migraña; durante el mal de

altura; por ingestión de analgésicos opiáceos como la morfina; durante reflujo gastroesofágico; durante indigestión ácida o consumo excesivo de alimento o bebida, durante acidez o acidez gástrica, regurgitación, ardor de estómago, por ejemplo episodios, nocturnos o inducidos por una comida y dispepsia;

- 5 - en el tratamiento de enfermedades del sistema gastrointestinal tales como el síndrome del colon irritable, las úlceras gástricas y del duodeno, las úlceras esofágicas, las diarreas, las hipersecreciones, los linfomas, las gastritis, los reflujos gastroesofágicos, la incontinencia fecal, la enfermedad de Hirschsprung;
- en el tratamiento de enfermedades de la piel tales como: la psoriasis, los
- 10 pruritos, los ardores, especialmente quemaduras por el sol;
- en el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular tales como: la hipertensión, los aspectos vasculares de la migraña, los edemas, la trombosis, la angina de pecho, los espasmos vasculares, las enfermedades circulatorias debidas a una vasodilatación, la enfermedad de Raynaud, las fibrosis, las enfermedades del
- 15 colágeno, la aterosclerosis, la pre-eclampsia;
- en el tratamiento de tumores malignos del pulmón en células pequeñas y en células grandes; de tumores malignos del seno; de tumores cerebrales; de adenocarcinomas de la esfera urogenital; en el tratamiento adyuvante para prevenir las metástasis;
- 20 - las enfermedades de desmielinación tales como la esclerosis en placas o la esclerosis lateral amiotrófica;
- en el tratamiento de enfermedades del sistema inmunitario asociadas a la supresión o a la estimulación de funciones de células inmunitarias por ejemplo: la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la diabetes, el lupus, las
- 25 reacciones de rechazo después de trasplantes;
- en el tratamiento de trastornos de la micción en particular: polaquiuria, incontinencia por esfuerzo; incontinencia de urgencia, incontinencia posparto;
- en el tratamiento de hipertrofia de la próstata;
- en el tratamiento de la reticulosis histiocitaria como en los tejidos linfáticos;
- 30 - como anorexigénico;
- en el tratamiento del enfisema; del síndrome de Reiter, de las hemorroides;
- en el tratamiento de trastornos oculares tales como: el glaucoma, la hipertensión ocular, la miosis, el exceso de lágrimas;
- en el tratamiento o la prevención de un ataque, de la epilepsia, de
- 35 traumatismos craneales, de traumatismos de la médula espinal, de lesiones

isquémicas cerebrales debidas a un ataque o a una oclusión vascular;

- en el tratamiento de trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco, en particular los ocasionados por el dolor o el estrés;

- en el tratamiento de pieles sensibles y para prevenir o combatir las irritaciones de la piel o de las mucosas, las pelliculas, los eritemas o los pruritos;

- en el tratamiento de trastornos neurológicos de la piel tales como: líquenes, prurigos, dermatitis pruriginosa, pruritos severos de origen neurógeno;

- en el tratamiento de úlceras y de todas las enfermedades causadas por *Helicobacter Pylori* o una bacteria ureasa positiva gramnegativa;

- en el tratamiento de enfermedades causadas por la angiogénesis o cuya angiogénesis es un síntoma;

- en el tratamiento de las algias oculares y/o palpebrales y/o disestesias oculares o palpebrales;

- como antitranspirante;

Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son todos particularmente útiles para el tratamiento del síndrome del colon irritable (IBS); de la fibromialgia; del dolor neuropático; del síndrome de fatiga crónica; de la migraña; del dolor facial atípico; de la enfermedad de Crohn; de colitis ulcerosas; del estreñimiento; de diarreas; de reflujo gastroesofágico; de gastritis; de pancreatitis; de la depresión mayor; de la ansiedad tal como la ansiedad generalizada, la ansiedad social, fóbica y el pánico; de trastornos obsesivo compulsivos; de tics; de la manía; de trastornos bipolares; de la esquizofrenia; de trastornos esquizoafectivos; de trastornos de la personalidad; de trastornos psicóticos; de trastornos asociados a los déficit de atención o de hiperactividad; de trastornos debidos a la utilización de sustancias adictivas; de la hipertrofia de la próstata.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la materia.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la

administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de la fórmula (I) anterior o su sal, solvato o hidrato eventual, se puede administrar bajo la forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como: los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración: sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, pueden utilizarse los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención bajo la forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes :

	Compuesto según la invención	:	50,0 mg
	Manitol	:	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	:	6,0 mg
20	Almidón de maíz	:	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	:	2,25 mg
	Estearato de magnesio	:	3,0 mg

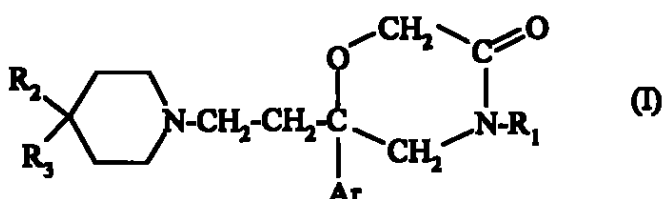
Por vía oral, la dosis de principio activo administrada al día puede alcanzar de 0,01 a 100 mg/kg, en una o varias tomas, preferentemente de 0,02 a 50 mg/kg.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas; dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1 Compuesto que responde a la fórmula (I):



5

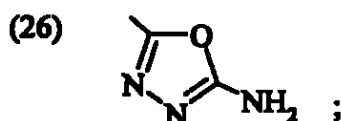
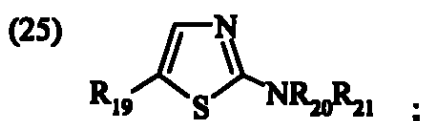
en la que:

- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄);
- R₂ representa:
 - . un piridilo;
 - . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;
 - . un bencilo no sustituido o sustituido sobre el fenilo una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;
- R₃ puede representar además :
 - . un radical heterocíclico seleccionado entre: la azetidina, la pirrolidina, la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina o la perhidroazepina cuando R₃ representa un ciano o un grupo -CONR₁₁R₁₂;
 - R₃ representa un grupo seleccionado entre:
 - (1) un átomo de hidrógeno;
 - (2) alquilo (C₁-C₄);
 - (3) [alquil (C₁-C₄)]carbonilo; — —
 - (4) ciano;
 - (5) -(CH₂)_q-OH;
 - (6) -(CH₂)_q-O-alquilo (C₁-C₄);
 - (7) -(CH₂)_q-O-CO-R₄;
 - (8) -(CH₂)_q-O-CO-NH-alquilo (C₁-C₄);
 - (9) -NR₅R₆;

25

30

- (10) $-(CH_2)_q-NR_7C R_8$;
 (11) $-(CH_2)_q-NR_7COOR_9$;
 (12) $-(CH_2)_q-NR_7SO_2R_{10}$;
 (13) $-(CH_2)_q-NR_7CONR_{11}R_{12}$;
 5 (14) $-CH_2NR_{13}R_{14}$;
 (15) $-CH_2CH_2NR_{13}R_{14}$;
 (16) $-COOH$;
 (17) $-COO$ -alquilo (C_1-C_4);
 (18) $-CONR_{11}R_{12}$;
 10 (19) $-CH_2COOH$;
 (20) $-CH_2COO$ -alquilo (C_1-C_4);
 (21) $-CH_2CONR_{11}R_{12}$;
 (22) $-O-CH_2CH_2OR_{15}$;
 (23) $-NR_7COCOR_{16}$;
 15 (24) $-CONR_7-NR_{17}R_{18}$;



- q es 0, 1 ó 2 ;
 20 - R_4 representa un alquilo (C_1-C_4), un cicloalquilo (C_3-C_7) no sustituido o sustituido por uno o varios metilos; un fenilo; un piridilo;
 - R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo (C_1-C_4); R_6 puede representar además un [cicloalquil (C_3-C_7)]metilo, un bencilo o un fenilo o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
 25 constituyen un heterociclo seleccionado entre: la azetidina, la pirrolidina, la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina, la perhidroazepina o la piperazina no sustituida o sustituida en posición 4 por un alquilo (C_1-C_4);
 - R_7 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo (C_1-C_4);
 - R_8 representa un átomo de hidrógeno; un alquilo (C_1-C_4); un vinilo; un fenilo;
 30 un bencilo; un piridilo; un cicloalquilo (C_3-C_7) no sustituido o sustituido por uno o varios metilos; un furilo; un tienilo; un pirrolilo; un imidazolilo;

- o R_7 y R_8 representan juntos un grupo $-(CH_2)_r$;
- p es 3 ó 4 ;
- R_8 representa un alquilo (C_1 - C_4) o un fenilo;
- o R_7 y R_8 representan juntos un grupo $-(CH_2)_r$;
- 5 - n es 2 ó 3;
- R_{10} representa un alquilo (C_1 - C_4); un amino libre o sustituido por uno o dos alquilos (C_1 - C_4); un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C_1 - C_4), un trifluorometilo, un hidroxil, un alcoxi (C_1 - C_4), un carboxi, un [alcoxi (C_1 - C_4)]carbonilo, un
- 10 [alquil (C_1 - C_4)]carbonilo, un ciano, un nítro, un amino libre o sustituido por uno o dos alquilos (C_1 - C_4), siendo dichos sustituyentes idénticos o diferentes;
- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente un hidrógeno o un alquilo (C_1 - C_4); R_{12} puede representar además un cicloalquilo (C_3 - C_7), un [cicloalquil (C_3 - C_7)]metilo, un hidroxil, un alcoxi (C_1 - C_4); un bencilo o un fenilo o R_{11} y R_{12} junto con el
- 15 átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo seleccionado entre: la azetidina, la pirrolidina, la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina o la perhidroazepina;
- o R_7 y R_{12} representan juntos un grupo $-(CH_2)_m$;
- m es 2 ó 3;
- 20 - R_{13} y R_{14} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo (C_1 - C_4); R_{14} puede representar además un [cicloalquil (C_3 - C_7)]metilo o un bencilo;
- R_{15} representa un átomo de hidrógeno; un alquilo (C_1 - C_4); un formilo; un [alquil (C_1 - C_4)]-carbonilo;
- 25 - R_{16} representa un alcoxi (C_1 - C_4);
- R_{17} y R_{18} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo (C_1 - C_4);
- o bien R_{17} y R_{18} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos constituyen un heterociclo seleccionado entre: la pirrolidina, la piperidina o la
- 30 morfolina;
- R_{19} representa un átomo de hidrógeno o un alquilo (C_1 - C_4);
- R_{20} y R_{21} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo (C_1 - C_4); R_{21} puede representar además un formilo o un [alquil (C_1 - C_4)]carbonilo;
- 35 en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato

o de solvato.

2 Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que:

- Ar representa un fenilo disustituido por un átomo de halógeno;
- 5 - R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por un átomo de halógeno;
- R₂ representa:
 - . un piridilo;
 - . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos
 - 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxil (C₁-C₄), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;
 - . R₂ puede representar además un radical heterocíclico seleccionado entre: la azetidina, la pirrolidina, la piperidina, la morfolina, la tiomorfolina o la perhidroazetidina cuando R₃ representa un grupo -CONR₁₁R₁₂;
 - 15 - R₃ representa un grupo seleccionado entre :
 - (5) -(CH₂)_q-OH en el que q es 0 ;
 - (10) -(CH₂)_q-NR₇COR₈ en el que q es 0 ;
 - (11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₈ en el que q es 0 ;
 - (18) -CONR₁₁R₁₂;
 - 20 - R₇, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son tal como se define para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

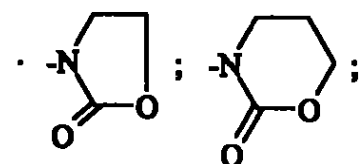
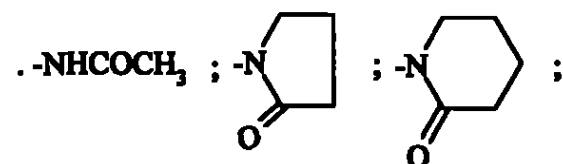
en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

25 3 Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que:

- Ar representa un 3,4-diclorofenilo o un 3,4-difluorofenilo;
- R₁ representa: un fenilo, un 4-clorofenilo, un 4-fluorofenilo, un 3,4-difluorofenilo;
- R₂ representa:
 - 30 . un piridin-2-ilo ;
 - . un fenilo, un 4-clorofenilo, un 3-fluorofenilo, un 4-fluorofenilo, un 3,4-difluorofenilo, un 3-metilfenilo, un 3,4-dimetilfenilo, un 4-metoxifenilo, un 3-(trifluorometil)fenilo, un 4-(trifluorometil)fenilo, un 4-(trifluorometoxi)fenilo;
 - . R₂ puede representar además un piperidin-1-ilo cuando R₃ represente un
 - 35 grupo -CONH₂ o un grupo -CON(CH₃)₂;

- R₃ representa un grupo seleccionado entre :

. un hidroxí ;



5

en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

4. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I), seleccionado entre:

- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-{4-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 10 - N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
- 15 - N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(4-metilfenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(4-metoxifenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
- 20 - N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 25 - 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3,4-difluorofenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(4-metilfenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;

- 1'-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4'-(4-metilfenil)-1-4'-bipiperidin-2-ona, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3-metilfenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 5 - 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(4-fluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3,4-dimetilfenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
- 10 il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 3-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona, isómero dextrógiro;
- 3-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(4-
- 15 fluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona, isómero dextrógiro;
- 3-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3,4-
- difluorofenil)piperidin-4-il]-1,3-oxazinan-2-ona, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-4-fenilpiperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- 1'-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-1,4'-bipiperidin-4'-
- 20 carboxamida, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(3,4-difluorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
- il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-3-ona, isómero dextrógiro;
- N-[1-[2-[2-(3,4-difluorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-
- 25 il]acetamida, isómero dextrógiro;
- N-[1-[2-[2-(3,4-difluorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(4-
- (trifluorometil)fenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
- 1'-[2-[2-(3,4-difluorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-1,4'-bipiperidin-4'-
- carboxamida, isómero dextrógiro;
- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3-
- 30 (trifluorometil)fenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;
- 6-(3,4-diclorofenil)-6-[2-[4-(hidroxi-4-piridin-2-il)piperidin-1-il]etil]-4-fenilmorfolin-
- 3-ona, isómero dextrógiro;
- N-[1-[2-[4-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-4-
- fenilpiperidin-4-il]acetamida;
- 35 - 4-(4-clorofenil)-6-[2-[4-(4-clorofenil)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piperidin-1-

II]etil]-6-(3,4-diclorofenil)morfolin-3-ona;

- 1'-[2-[4-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-N,N-dimetil-1,4'-bipiperidin-4'-carboxamida;

5 - N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-il]acetamida;

- N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-4-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il]acetamida;

- 1'-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-N,N-dimetil-1,4'-bipiperidin-4'-carboxamida;

10 - N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4-difluorofenil)-5-oxo-morfolin-2-il]etil]-4-fenilpiperidin-4-il]acetamida;

en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

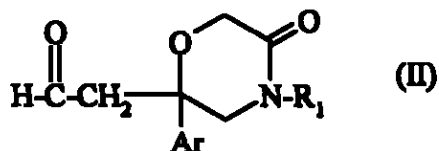
5. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I) que es:

15 - N-[1-[2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4-fenilmorfolin-2-il]etil]-4-(3-fluorofenil)piperidin-4-il]acetamida, isómero dextrógiro;

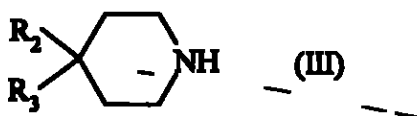
en estado de base o de sal de adición de ácido, así como en estado de hidrato o de solvato.

20 6. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que Ar y R₁ son tal como se define para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:

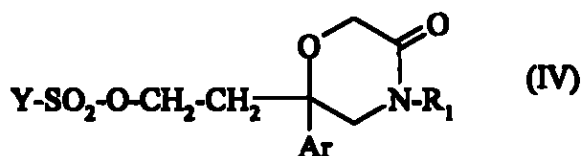


25

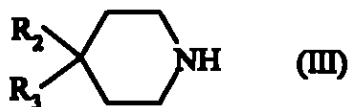
en la que R₂ y R₃ son tal como se define para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un ácido, en un disolvente, después se reduce la sal de iminio formada intermedia en un medio de un agente reductor.

30 7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



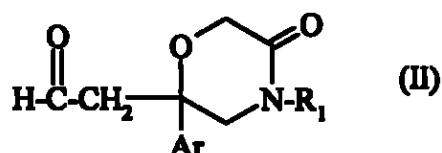
en la que Ar y R₁ son tal como se define para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 e Y representa un grupo: metilo, fenilo, tolilo o trifluorometilo, con un compuesto de fórmula:



6

en la que R₂ y R₃ son tal como se define para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

8. Compuesto de fórmula:



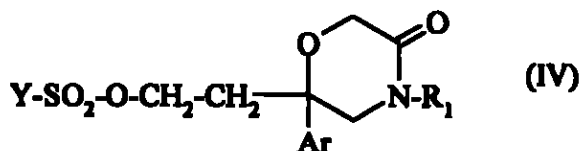
10

en la que:

- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄).

15

9. Compuesto de fórmula:

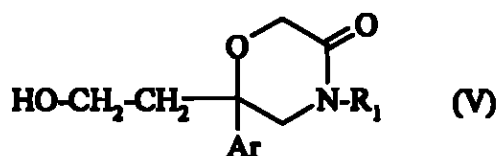


en la que:

20

- Y representa un grupo: metilo, fenilo, tolilo, trifluorometilo;
- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄).

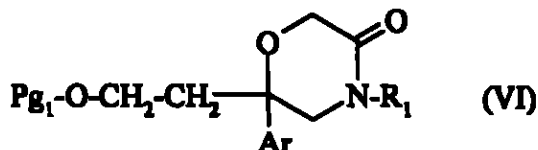
10. Compuesto de fórmula:



en la que:

- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄);

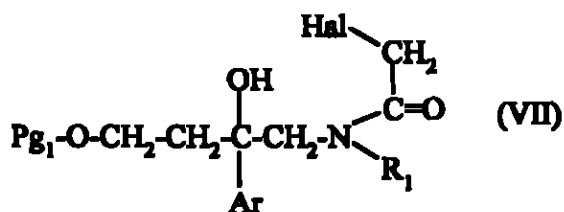
11. Compuesto de fórmula:



en la que:

- Pg₁ representa un radical tetrahidropiran-2-ilo, benzofilo o [alquil (C₁-C₄)]carbonilo;
- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄);

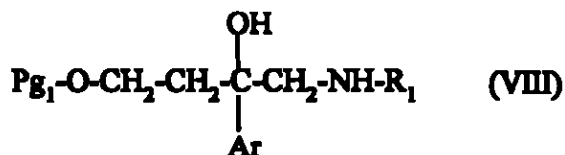
12. Compuesto de fórmula:



en la que:

- Hal representa un átomo de cloro o de bromo;
- Pg₁ representa un radical tetrahidropiran-2-ilo, benzofilo o [alquil (C₁-C₄)]carbonilo;
- Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄).

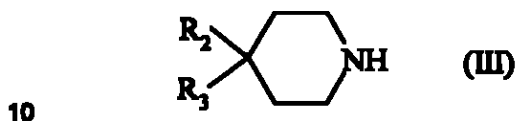
13. Compuesto de fórmula:



en la que:

- Pg₁ representa un radical tetrahidropiran-2-ilo, benzolilo o [alquil (C₁-C₄)]carbonilo;
- 5 - Ar representa un fenilo mono- o disustituido por un átomo de halógeno;
- R₁ representa un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄).

14. Compuesto de fórmula:



en la que:

- R₂ representa:
 - . un piridilo;
 - . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces por uno o dos
 - 15 sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;
 - . un bencilo no sustituido o sustituido en el fenilo una o dos veces por uno o dos
 - sustituyentes seleccionados independientemente entre: un átomo de halógeno, un
 - alquilo (C₁-C₄), un alcoxi (C₁-C₄), un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi;
 - 20 - R₃ representa un grupo:
 - (11) -(CH₂)_q-NR₇COOR₈;
 - q es 0, 1 ó 2;
 - R₇ y R₈ representan juntos un grupo -(CH₂)_n;
 - n es 2 ó 3;
 - 25 en el estado de base o de sal de adición de un ácido.

15. Medicamento, caracterizado por que contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de reivindicaciones 1 a 5 o una sal de adición de este compuesto en un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

30 16. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal

farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención del síndrome del colon irritable (IBS); de la fibromialgia; del dolor neuropático; del síndrome de fatiga crónica; de la migraña; del dolor facial atípico; de la enfermedad de Crohn; de las colitis ulcerosas; del estreñimiento; de las diarreas; del reflujo gastroesofágico; de las gastritis; de las pancreatitis; de la depresión mayor; de la ansiedad tal como la ansiedad generalizada, la ansiedad social, fóbica y el pánico; de los trastornos obsesivo compulsivos; de los tics; de la manía; de los trastornos bipolares; de la esquizofrenia; de los trastornos esquizoafectivos; de los trastornos de la personalidad; de los trastornos psicóticos; de los trastornos asociados a los déficits de atención o de hiperactividad; de los trastornos debidos a la utilización de sustancias adictivas; de la hipertrofia de la próstata.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001852

139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/06 C07D413/14 C07D265/10 A61K31/537

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 028 082 A (BICHON ET AL) 22 February 2000 (2000-02-22) column 1, lines 1-45 claim 1	1-17
A	WO 98/04561 A (SANOFI) 5 February 1998 (1998-02-05) page 1, lines 1-32 claim 1	1-17
A	WO 00/58292 A (SANOFI-SYNTHELABO; DUCOUX, JEAN, PHILIPPE; EMONDS-ALT, XAVIER; GUEULE,) 5 October 2000 (2000-10-05) page 1, lines 1-33 claim 1	1-17
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in box D.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (to be specified)
- "O" document relating 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 claims as filed, cited to understand the principle or details of 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

7 December 2005

Date of mailing of the international search report

22/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5516 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-5040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-5016

Authorized officer

Samsan Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001852

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 288 059 B1 (NISHI TAKAHIDE ET AL) 11 September 2001 (2001-09-11) column 1, lines 1-45 claim 1	1-17
A	WO 02/094821 A (SANOFI-SYNTHELABO; EMONDS-ALT, XAVIER; PROIETTO, VINCENZO) 28 November 2002 (2002-11-28) cited in the application page 1, lines 1-33 claim 1	1-17
A	US 6 159 967 A (NISHI ET AL) 12 December 2000 (2000-12-12) cited in the application column 1, lines 1-40 claim 1	1-17
A	US 5 641 777 A (EMONDS-ALT ET AL) 24 June 1997 (1997-06-24) cited in the application column 1, lines 1-55 claim 1	1-17

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6028082	A	22-02-2000	AT 254104 T 15-11-2003
			AU 6992596 A 01-04-1997
			BR 9610081 A 05-01-1999
			CA 2232007 A1 20-03-1997
			DE 69630717 D1 18-12-2003
			DE 69630717 T2 23-09-2004
			EP 1019373 A1 19-07-2000
			FR 2738819 A1 21-03-1997
			WO 9710211 A1 20-03-1997
			JP 11514983 T 21-12-1999
WO 9804561	A	05-02-1998	AU 3854597 A 20-02-1998
			BR 9710517 A 17-08-1999
			CA 2261808 A1 05-02-1998
			EP 0915882 A1 19-05-1999
			FR 2751654 A1 30-01-1998
			JP 2000515878 T 28-11-2000
			NO 990278 A 22-01-1999
WO 0058292	A	05-10-2000	AT 275136 T 15-09-2004
			AU 756855 B2 23-01-2003
			AU 3301600 A 16-10-2000
			BG 64623 B1 30-09-2005
			BG 105923 A 31-05-2002
			BR 0009281 A 22-01-2002
			CA 2366829 A1 05-10-2000
			CN 1353698 A 12-06-2002
			CZ 20013365 A3 16-01-2002
			DE 60013418 D1 07-10-2004
			DE 60013418 T2 22-09-2005
			EE 200100499 A 16-12-2002
			EP 1165528 A1 02-01-2002
			ES 2226794 T3 01-04-2005
			FR 2791346 A1 29-09-2000
			HK 1042092 A1 22-04-2005
			HR 20010704 A1 31-08-2002
			HU 0201863 A2 28-12-2002
			ID 29871 A 18-10-2001
			JP 2002540195 T 26-11-2002
			MX PA01009643 A 14-05-2002
			NO 20014632 A 26-11-2001
			NZ 513674 A 30-05-2003
			PL 351317 A1 07-04-2003
			PT 1165528 T 31-01-2005
			RU 2222537 C2 27-01-2004
			SK 13462001 A3 09-05-2002
			TR 200102639 T2 21-02-2002
			TW 534906 B 01-06-2003
			US 6506750 B1 14-01-2003
			ZA 200106981 A 24-10-2002
US 6288059	B1	11-09-2001	AT 297906 T 15-07-2005
			AU 734908 B2 28-06-2001
			AU 1352399 A 16-06-1999
			BR 9815348 A 17-10-2000
			CA 2312770 A1 10-06-1999
			CN 1121398 C 17-09-2003
			DE 69830615 D1 21-07-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/001852

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6288059	B1	EP 1048658 A1	02-11-2000
		ES 2243012 T3	16-11-2005
		HK 1031870 A1	16-09-2005
		HU 0004321 A2	28-02-2002
		IL 136510 A	25-09-2005
		WO 9928307 A1	10-06-1999
		NO 20002833 A	03-08-2000
		NZ 504848 A	25-10-2002
		PL 341013 A1	12-03-2001
		TR 200001622 T2	23-07-2001
WO 02094821	A	28-11-2002	
		AT 294798 T	15-05-2005
		BG 108341 A	30-12-2004
		BR 0209877 A	08-06-2004
		CA 2445631 A1	28-11-2002
		CN 1518549 A	04-08-2004
		CZ 20033132 A3	18-02-2004
		DE 60204015 D1	09-06-2005
		DK 1395582 T3	29-08-2005
		EE 200300553 A	16-02-2004
		EP 1395582 A1	10-03-2004
		ES 2242032 T3	01-11-2005
		FR 2824828 A1	22-11-2002
		HK 1060129 A1	23-09-2005
		HR 20030923 A2	29-02-2004
		HU 0401563 A2	28-12-2004
		JP 2004529968 T	30-09-2004
		MA 27022 A1	20-12-2004
		NZ 529206 A	30-09-2005
		PL 367341 A1	21-02-2005
		PT 1395582 T	31-08-2005
		SK 14192003 A3	08-06-2004
		US 2004180890 A1	16-09-2004
		ZA 200308344 A	27-10-2004
US 6159967	A	12-12-2000	
		AT 213738 T	15-03-2002
		AU 719158 B2	04-05-2000
		AU 7406596 A	05-06-1997
		CA 2191815 A1	02-06-1997
		CN 1157286 A	20-08-1997
		CZ 9603521 A3	11-06-1997
		DE 69619479 D1	04-04-2002
		DE 69619479 T2	17-10-2002
		DK 776893 T3	18-03-2002
		EP 0776893 A1	04-06-1997
		ES 2170211 T3	01-08-2002
		HK 1011366 A1	02-08-2002
		HU 9603298 A2	28-09-1998
		IL 119729 A	24-07-2001
		NO 965125 A	02-06-1997
		NZ 299859 A	24-11-1997
		PT 776893 T	28-06-2002
		RU 2135494 C1	27-08-1999
US 5641777	A	24-06-1997	
		AT 296823 T	15-06-2005
		AT 222251 T	15-08-2002
		AU 707901 B2	22-07-1999
		AU 4666996 A	21-08-1996

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5641777	A	CA 2211668 A1	08-08-1996
		CN 1321634 A	14-11-2001
		CN 1321639 A	14-11-2001
		CN 1394855 A	05-02-2003
		CN 1172483 A	04-02-1998
		CN 1502612 A	09-06-2004
		CN 1636983 A	13-07-2005
		CY 2369 A	04-06-2004
		CZ 9702436 A3	12-11-1997
		CZ 294267 B6	10-11-2004
		DE 69622992 D1	19-09-2002
		DE 69622992 T2	10-04-2003
		DE 69634806 D1	07-07-2005
		DK 807111 T3	16-12-2002
		EP 0807111 A1	19-11-1997
		ES 2181866 T3	01-03-2003
		FI 973148 A	29-09-1997
		FR 2729954 A1	02-08-1996
		WO 9623787 A1	08-08-1996
		HU 9800295 A2	28-10-1999
		IL 116957 A	20-06-1999
		JP 3234228 B2	04-12-2001
		JP 11507324 T	29-06-1999
		JP 3357660 B2	16-12-2002
		JP 2001172279 A	26-06-2001
		JP 2001131171 A	15-05-2001
		JP 2002138088 A	14-05-2002
		NO 973479 A	29-09-1997
		NZ 301285 A	28-01-2000
		PL 321640 A1	22-12-1997
		PT 807111 T	31-12-2002
		RU 2157807 C2	20-10-2000



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100 Bogotá D.C.

142

Expediente No		No de Folia
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

arte final

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 860176089-2

144
143.

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,773
FECHA : ENERO 10 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-002733-00000-0000
Fec: 2007-01-12 15:08:16 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTERYII
Em: 378 FASENACIONALJ
Acl 411 PRESENTACION Fobor: 144

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49368288	10/01/2007	57,744,000.

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14775 841 035 0

144

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-002733-00000-0000
Fec: 2007-01-12 15:02:16 Dep. DSD NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTARIA
Dir: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Feb 05 144



**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 ☐

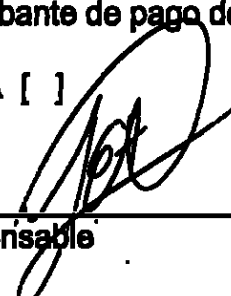
INCOMPLETA ☐

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

2 ENE 2007

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

145

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 146

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOPI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	07 2733
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/001852
	Fecha inicio fase nacional	23/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2537
	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,

08 FEB. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10