



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 205**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/26** (2006.01)  
**A61K 31/4402** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03755635 .4**  
86 Fecha de presentación : **25.07.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1527048**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2005**

54 Título: **Derivados de N-[fenil(piperidin-2-il)metil]benzamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.**

30 Prioridad: **29.07.2002 FR 02 09588**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2008**

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**  
**174, avenue de France**  
**75013 Paris, FR**

72 Inventor/es: **Dargazanli, Gihad;**  
**Estenne-Bouhtou, Geneviève;**  
**Marabout, Benoît;**  
**Roger, Pierre y**  
**Sevrin, Mireille**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

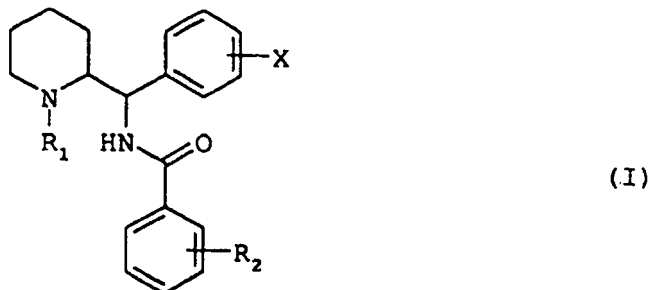
ES 2 297 205 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de N-[fenil(piperidin-2-il)metil]benzamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I):



en la que

R<sub>1</sub> representa bien un átomo de hidrógeno, bien un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de flúor, bien un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), bien un grupo fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metoxi, bien un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), bien un grupo alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>),

X representa un átomo de hidrógeno o uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>2</sub> representa uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, entre el grupo de fórmula general OR<sub>3</sub> en la que R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un grupo de fórmula general (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> en la que n representa el número 2, 3 ó 4 y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan cada uno, independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo pirrolidino, piperidino o morfolino, y entre los grupos amino de fórmula general NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> en la que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo pirrolidino, piperidino o morfolino.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden existir en forma del racemato treo (1R,2R; 1S,2S) o en forma de enantiómeros (1R,2R) o (1S,2S); pueden existir en el estado de bases libres o de sales de adición a ácidos.

Compuestos de estructura análoga a la de los compuestos de la invención se describen en la patente US-5254569 como analgésicos, diuréticos, anticonvulsivos, anestésicos, sedativos, cerebroprotectores, por un mecanismo de acción sobre los receptores opiáceos. Otros compuestos de estructura análoga se describen en la solicitud de patente EP-0499995 como antagonistas 5-HT<sub>3</sub> útiles en el tratamiento de trastornos psicóticos, de enfermedades neurológicas, síntomas gástricos, náuseas y vómitos. El documento WO 99/45011 describe algunos α,α-difenil-1-piperidinbutanamidas como inhibidores de los transportadores de la glicina.

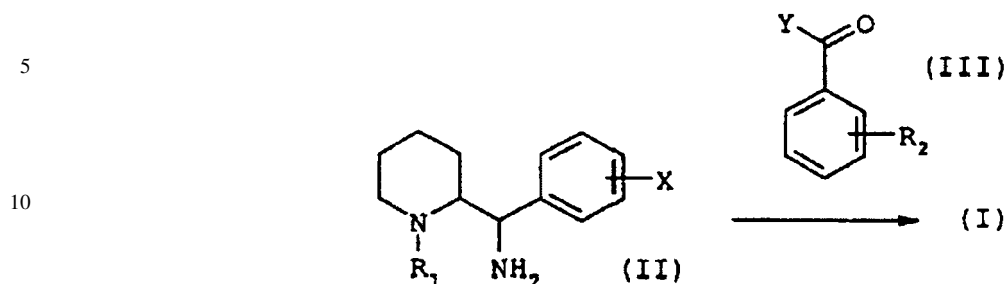
Los compuestos preferidos de la invención están desprovistos de actividad sobre los receptores opiáceos o 5-HT<sub>3</sub> y presentan una actividad particular como inhibidores específicos de los transportadores de la glicina glyt1 y/o glyt2.

Los compuestos preferidos como inhibidores del transportador glyt1 son de configuración (1S,2S), representando R<sub>2</sub> uno o varios átomos de halógeno, mientras que los compuestos preferidos como inhibidores del transportador glyt2 son de configuración (1R,2R) representando R<sub>2</sub> uno o varios átomos de halógeno y un grupo amino de fórmula general NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>.

Los compuestos de fórmula general (I) en la que R<sub>1</sub> es diferente de un átomo de hidrógeno se pueden preparar mediante un procedimiento ilustrado por el esquema 1 siguiente.

Se efectúa un acoplamiento de una amina de fórmula general (II), en la que R<sub>1</sub> y X son tal como se definen anteriormente (con R<sub>1</sub> diferente de un átomo de hidrógeno) con un ácido activado o un cloruro de ácido de fórmula general (III) en la que Y representa un grupo OH activado o un

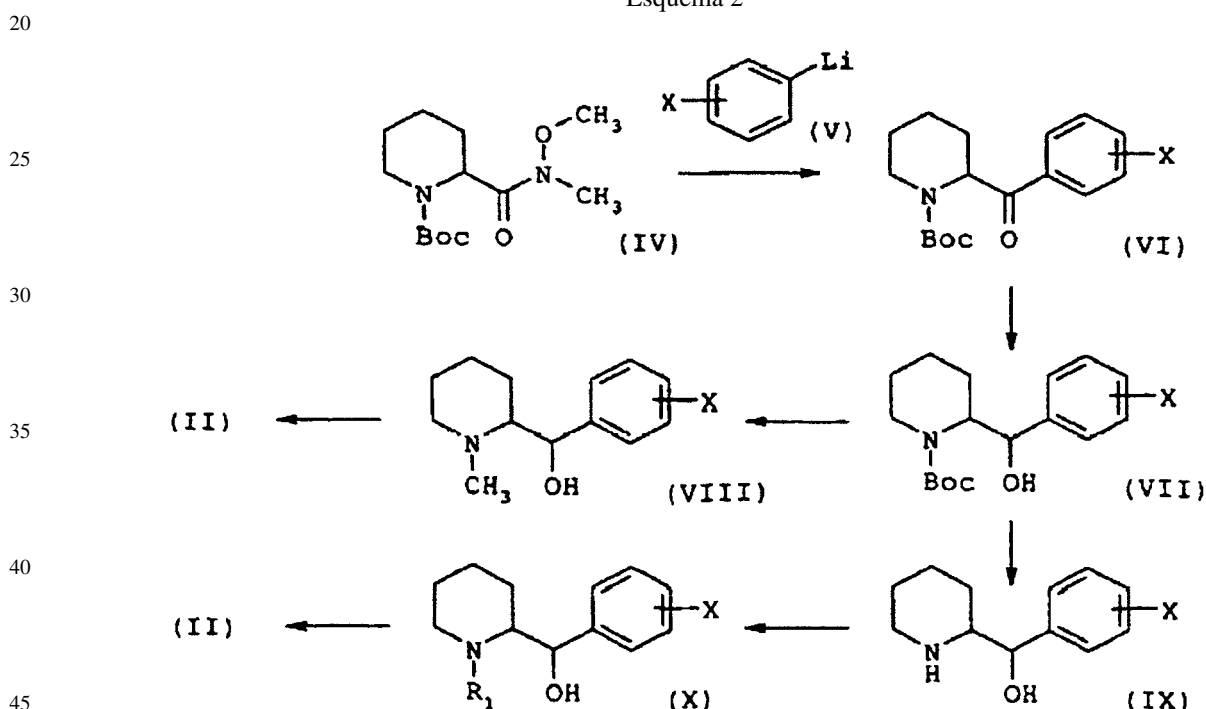
Esquema 1



15 átomo de cloro y  $R_2$  es tal como se define anteriormente, utilizando los métodos conocidos por el experto en la materia.

La diamina de fórmula general (II) se puede preparar por un procedimiento ilustrado por el siguiente esquema 2.

Esquema 2

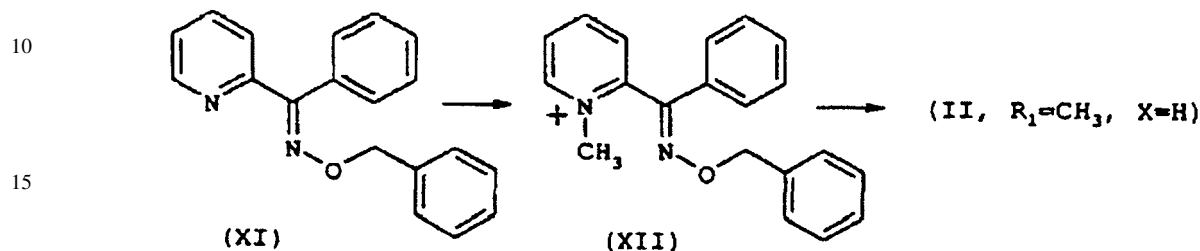


Se hace reaccionar la amida de Weinreb de fórmula (IV) con el derivado de fenillitio de fórmula general (V), en la que X es tal como se define anteriormente, en un disolvente etéreo como el éter dietílico, entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente; se obtiene una cetona de fórmula general (VI) que se reduce a alcohol de configuración treó de fórmula general (VII) con un agente reductor tal como K-Selectride® o L-Selectride® (tri-sec-butil-borohidruro de potasio o de litio), en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, entre  $-78^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente. El carbamato de fórmula general (VII) después se puede reducir al N-metilaminoalcohol treó de fórmula general (VIII) por acción de un hidruro mixto tal como hidruro doble de litio y aluminio, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. A continuación, se transforma el alcohol treó de fórmula general (VIII) en el intermediario treó de fórmula general (II) en la que  $R_1$  representa un grupo metilo, en dos etapas: primero, se transforma la función alcohol en grupo nucleófilo, por ejemplo, un grupo metanosulfonato, por acción del cloruro de metilsulfonilo, en un disolvente clorado como el diclorometano, y en presencia de una base como la trietilamina, entre  $0^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente, y luego se hace reaccionar el grupo nucleófilo con amoníaco licuado a  $-50^{\circ}\text{C}$ , en un alcohol como etanol, en un medio cerrado como un autoclave, entre  $-50^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente.

Se puede igualmente desproteger el carbamato de fórmula general (VII) por medio de una base fuerte tal como la potasa acuosa, en un alcohol tal como metanol, para obtener el aminoalcohol treó de fórmula general (IX), proceder a continuación a una N-alquilación por medio de un derivado halogenado de fórmula  $R_1Z$ , en la que  $R_1$  es tal como se define anteriormente, pero diferente de un átomo de hidrógeno, y Z representa un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, entre la temperatura ambiente y  $100^{\circ}\text{C}$ . Después se trata el alcohol de fórmula general (X) así obtenido, de la misma forma descrita para el alcohol de fórmula general (VIII).

Otra variante del procedimiento, ilustrada por el esquema 3 a continuación, puede utilizarse en el caso en el que  $R_1$  representa un grupo metilo y X representa un átomo de hidrógeno. Se cuaternariza la piridinaoxima de fórmula (XI), por ejemplo por acción del trifluorometanosulfonato de metilo, en un disolvente etéreo tal como éter dietílico a temperatura ambiente. Se somete a continuación la sal de piridinio así obtenida, de fórmula (XII) a una hidrogenación bajo atmósfera de hidrógeno, en presencia de un

Esquema 3

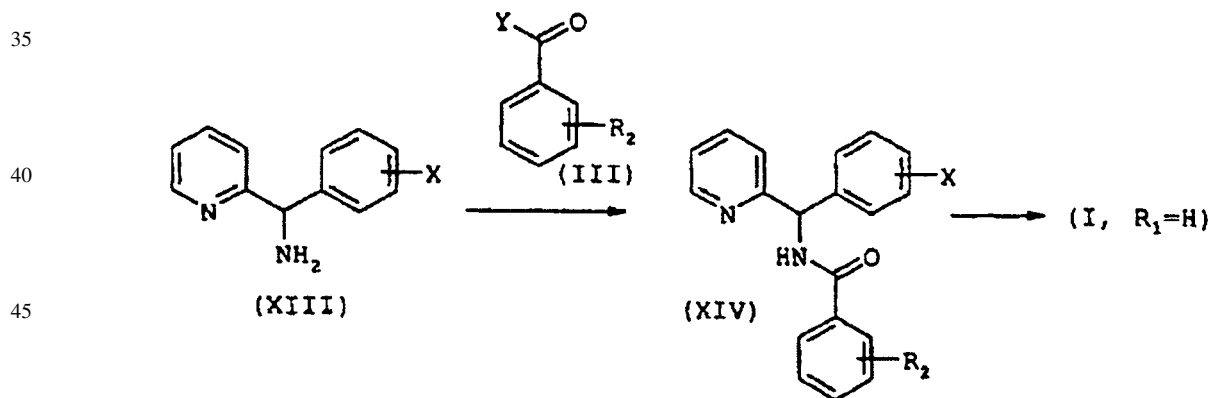


catalizador tal como óxido de platino, en una mezcla de alcohol y de ácido acuoso tal como etanol y ácido clorhídrico 1N. Se obtiene la diamina de fórmula general (II) en la que  $R_1$  representa un grupo metilo y X representa un átomo de hidrógeno en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros treo/eritro 9/1. Se le puede salificar, por ejemplo con ácido oxálico, a continuación purificarla por recristalización del oxalato formado en una mezcla de alcohol y de un disolvente etéreo tal como metanol y éter dietílico para obtener el diaestereoisómero treo (1R,2R; 1S,2S) puro.

Los compuestos de fórmula general (II) en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno se pueden preparar mediante un procedimiento ilustrado por el esquema 4 siguiente.

A partir de la amina de fórmula general (XIII), en la que X es tal como se ha definido anteriormente, se efectúa un acoplamiento con un ácido activado o un cloruro de ácido, tal como se describe anteriormente, de fórmula general (III), según

Esquema 4



métodos conocidos por el experto en la materia, para obtener el compuesto de fórmula general (XIV). Finalmente, se efectúa una hidrogenación de este último, por ejemplo por hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino al 5% sobre carbono, en un disolvente ácido tal como ácido acético glacial, para obtener un compuesto de fórmula general (I) en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno.

Otro método consiste en modificar un compuesto de fórmula general (I) en la que  $R_1$  representa bien un grupo fenilmetilo opcionalmente sustituido y en desproteger el nitrógeno del ciclo de piperidina, por ejemplo por un agente oxidante o por un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro, o por hidrógenolisis bien un grupo alqueno, preferentemente alilo, y en desproteger el nitrógeno mediante un complejo de  $\text{Pd}^0$ , para obtener un compuesto de fórmula general (I) en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno.

Además, los compuestos quirales de fórmula general (I) correspondientes a los enantiómeros (1R, 2R) o (1S, 2S) del diaestereoisómero treo pueden obtenerse igualmente bien por separación de los compuestos racémicos por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) sobre columna quiral, o por desdoblamiento de la amina racémica de fórmula general (II) por utilización de un ácido quiral, tal como ácido tartárico, ácido canforsulfónico, ácido dibenzoiltartárico, N-acetil-leucina, por recristalización fraccionada y preferencial de una sal diastereoisomérica en un disolvente de tipo alcohol, o también por síntesis enantioselectiva según el esquema 2 con utilización de una amida de Weinreb quiral de fórmula (IV).

La amida de Weinreb de fórmula (IV) racémica o quiral, así como la cetona de fórmula general (VI), pueden prepararse según un método análogo al descrito en Eur. J. Med. Chem., 35, (2000), 979-988 y J. Med. Chem., 41, (1998), 591-601. El compuesto fenillitiado de fórmula general (V) donde X representa un átomo de hidrógeno está disponible en el mercado. Sus derivados sustituidos se pueden preparar según un método análogo al descrito en Tetrahedron Lett., 57, 33, (1996), 5905-5908. La piridinoxima de fórmula general (XI) puede prepararse según un método análogo al descrito en la solicitud de patente EP-0366006. La amina de fórmula general (IX) en la que X representa un átomo de hidrógeno puede prepararse en serie quiral según un método descrito en la patente US-2928835. Por último, la amina de fórmula general (XIII) puede prepararse según un método análogo al descrito en Chem. farm. Bull., 32, 12, (1984), 4893-4906 y Synthesis, (1976), 593-595.

Algunos ácidos y cloruros de ácidos de fórmula general (III) están disponibles en el mercado, o cuando son nuevos se pueden obtener según métodos análogos a los descritos en las patentes EP-0556672, US-3801636, y en J. Chem. Soc., (1927), 25, Chem. Pharm. Bull., (1992), 1789-1792, Aust. J. Chem., (1984), 1938-1950 y J. O. C., (1980), 527.

Los ejemplos que aparecen a continuación ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Los microanálisis elementales, los espectros IR y de RMN y la HPLC en columna quiral confirman las estructuras y las purezas enantioméricas de los compuestos obtenidos.

Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1ª columna de la tabla que se da más adelante.

En los nombres de los compuestos, el guión “-” forma parte de la palabra, y el guión “\_” no sirve más que para el corte al final de la línea; dicho guión debe suprimirse en ausencia de corte y no debe reemplazarse ni por un guión normal ni por un espacio.

#### Ejemplo 1

(Compuesto nº 65)

*Hidrocloreto de 2,3-dicloro-N-[(1S)-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-benzamida 1:1*

##### 1.1. (2S)-2-benzoilpiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

En un matraz de 500 ml, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 11,8 g (43,3 mmol) de (2S)-2-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 100 ml de éter dietílico anhidro, se enfría el medio a -23°C, se añaden gota a gota 21,6 ml (43,2 mmol) de una disolución 1,8 M de fenillitio en una mezcla 70/30 de ciclohexano de éter dietílico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la hidrólisis con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtienen 4,55 g de producto sólido.

Punto de fusión: 123-125°C.

$[\alpha]_D^{25} = -25,4^\circ$  (c=2,22; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ee=97,2%.

##### 1.2. (1S)-2-[(2S)-hidroxi(fenil)metil]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

En un matraz de 500 ml, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 4,68 g (16,2 mmol) de (2S)-2-benzoilpiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 170 ml de tetrahidrofurano anhidro, se enfría la disolución a -78°C, se le añaden, gota a gota, 48,5 ml (48,5 mmol) de una disolución 1 M de L-Selectride® (tri-sec-butilborohidruro de litio) en tetrahidrofurano, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h.

Se hidroliza en frío lentamente con 34 ml de agua y 34 ml de una disolución acuosa al 35% de peróxido de hidrógeno, y se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente agitándola durante 2 h.

Se diluye con agua y acetato de etilo, se separa la fase acuosa, se extrae con acetato de etilo. Después de lavado de las fases orgánicas combinadas, secado sobre sulfato sódico, filtración y evaporación, el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano.

Se obtienen 4,49 mg de un aceite amarillo pálido.

$[\alpha]_D^{25} = +63,75^\circ$  (c=0,8; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ee=97,8%.

## ES 2 297 205 T3

### 1.3. (1S)-[(2S)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanol.

En un matraz de dos bocas de 200 ml, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 2,96 g (78,1 mmol) de hidruro doble de aluminio y de litio en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, se calienta la mezcla a reflujo, se le añaden 4,49 g (15,4 mmol) de una disolución de (1S)-2-[(2S)-hidroxi(fenil)-metil]-piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 35 ml de tetrahidrofurano y se mantiene la mezcla a reflujo durante 3,5 h.

Se enfría, se hidroliza lentamente con una solución de tartrato doble de potasio y sodio 0,1 M, y se deja la mezcla con agitación durante una noche.

Se filtra y se lava el precipitado con tetrahidrofurano, después el filtrado se concentra a presión reducida.

Se obtienen 2,95 g de un producto aceitoso incoloro.

### 1.4. (1S)-[(2S)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina

En un matraz de 250 ml, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 2,95 g (14,4 mmol) de (1S)-[(2S)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanol y 2 ml (14,4 mmol) de trietilamina en 70 ml de diclorometano anhidro, el medio se enfría a 0°C, se añaden 1,1 ml (14,4 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, se deja que la mezcla vuelva lentamente a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra a presión reducida.

En un autoclave provisto de agitación magnética y enfriado a -50°C, se introduce amoniaco licuado, se añade una solución del metanosulfonato bruto preparado previamente en solución en 30 ml de etanol absoluto, se cierra el autoclave y se mantiene la agitación durante 48 h.

Se trasvasa la mezcla a un matraz, se evapora el disolvente a presión reducida y se aísla la amina en forma de producto aceitoso que se utiliza como tal en la etapa siguiente.

### 1.5. Hidrocloruro de 2,3-dicloro-N-[(1S)-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-benzamida 1:1

En un matraz de 50 ml se introducen 0,5 g (2,6 mmol) de ácido 2,3-diclorobenzoico, 0,5 g (2,6 mmol) de hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,35 g (2,6 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol en disolución en 10 ml de diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añaden 0,53 g (2,5 mmol) de (1S)-[(2S)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina en disolución en algunos ml de diclorometano y se continua la agitación durante 5 h.

La mezcla se trata con agua, se extrae varias veces con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas con agua y después con una solución acuosa de sosa 1 N, secado sobre sulfato magnésico, filtración y evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol.

Se obtienen 0,52 g de producto aceitoso que se aísla en forma de clorhidrato a partir de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N en propan-2-ol.

Finalmente, se aíslan 0,5 g de hidrocloruro en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 124-126°C.

$[\alpha]_D^{25} = +66,3^\circ$  (c=0,58; CH<sub>3</sub>OH).

### Ejemplo 2

(Compuesto nº 55)

### Hidrocloruro de 4-amino-3,5-dicloro-N-[(1R)-[(2R)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-benzamida 1:1

#### 2.1. Trifluorometanosulfonato de 2-(benciloxiiminofenilmetil)-1-metilpiridinio

A una suspensión de 35 g (120 mmol) de fenil(piridin-2-il)metanona O-benciloxima en 200 ml de éter dietílico se añaden, gota a gota y a 0°C, 17,4 ml (120 mmol) de trifluorometanosulfonato de metilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h.

Se recoge el precipitado formado por filtración y se seca a presión reducida.

Se obtienen 49 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

## ES 2 297 205 T3

### 2.2. Etanodioato de treo-(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetanamina 2:1

En un reactor de Parr se colocan 14,8 g (31,89 mmol) de trifluorometano sulfonato de 2-(benciloxiiminofenilmetil)-1-metilpiperidinio y 0,74 g de óxido de platino en 50 ml de etanol y 50 ml de ácido clorhídrico 1N y se efectúa una hidrogenación durante 5 h.

Se evapora el etanol a presión reducida, se extrae el residuo con diclorometano, se separa la fase acuosa, y se añade una disolución de amoníaco y se extrae con diclorometano. Después de lavado de las fases orgánicas combinadas, secado sobre sulfato magnésico, filtración y evaporación del disolvente a presión reducida, se obtienen 6,7 g de producto aceitoso que comprende 10% de diaestereoisómero eritro.

Se prepara el etanodioato disolviendo estos 6,7 g de base en metanol, por acción de dos equivalentes de ácido etanodioico disueltos en el mínimo de metanol.

Se purifica la sal obtenida por recristalización en una mezcla de metanol y de éter dietílico.

Se aíslan finalmente 4,7 g de etanodioato del diaestereoisómero treo puro.

Punto de fusión: 156-159°C.

### 2.3. (1R)-[(2R)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina

En un matraz de 4 l se introducen 80 g (390 mmol) de treo-(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetanamina en disolución en 300 ml de metanol y 68 g (390 mmol) de N-acetil-D-leucina en disolución en 450 ml de metanol. Se concentra la disolución a presión reducida y se recristaliza en residuo en 1100 ml de propan-2-ol. Se obtienen 72 g de sales de (1R)-[(2R)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina.

Se repite tres veces la recristalización y se obtienen finalmente 15 g de sal de (1R)-[(2R)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina.

Punto de fusión: 171,5°C.

$[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$  (c=1; CH<sub>3</sub>OH) ee>99%.

### 2.4. Hidrocloruro de 4-amino-3,5-dicloro-N-[(1R)-[(2R)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3,5-dicloro benzamida 1:1

Utilizando el modo de operación descrito en el punto 1,6 anterior, a partir de 2,18 g (11,65 mmol) de ácido 4-amino-3,5-diclorobenzoico, de 2,23 g (10,6 mmol) de hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, de 1,41 g (10,6 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y de 2,16 g (10,6 mmol) de (1R)-[(2R)-metilpiperidin-2-il]fenilmetanamina, se obtienen 3,92 g de producto en forma de base.

Se transforma el clorhidrato a partir de una disolución 0,1 N de ácido clorhídrico en propan-2-ol.

Finalmente, se aíslan 3,94 g de hidrocloruro en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 250-260°C.

$[\alpha]_D^{25} = +24,5^\circ$  (c=0,9; CH<sub>3</sub>OH).

### Ejemplo 3

(Compuesto nº 59)

### Hidrocloruro de 3,5-dicloro-N-[(1-metilpiperidin-2-il)-fenilmetil]-4-(pirrolidin-1-il)benzamida 1:1

#### 3.1. Ácido 3,5-dicloro-4-fluorobenzoico

En un autoclave se introducen 5 g (21,46 mmol) de 3,5-dicloro-4-fluoro[(trifluorometil)benceno] en disolución en 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calienta la disolución a 120°C durante una noche.

Después de enfriar se retoma la mezcla con agua, se recoge en precipitado formado por filtración y se seca a presión reducida.

Se obtiene cuantitativamente el ácido, que se usa tal cual en la etapa siguiente.

## ES 2 297 205 T3

### 3.2. Ácido 3,5-dicloro-4-(pirrolidin-1-il)benzoico

En un matraz de 100 ml se introduce 1 g (4,8 mmol) de ácido 3,5-dicloro-4-fluorobenzoico, 1,56 g (4,8 mmol) de carbonato de cesio y 1 ml (12 mmol) de pirrolidina en disolución en 5 ml de dimetilsulfóxido y se calienta la mezcla a 125 durante una noche.

Después de enfriar, se hidroliza con ácido clorhídrico concentrado, se recoge el precipitado formado por filtración y se seca a presión reducida.

Se obtienen 0,65 g de ácido.

### 3.3. Hidrocloruro de 3,5-dicloro-N-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-4-(pirrolidin-1-il)benzamida 1:1

Utilizando el modo de operación descrito en el punto 1.6 anterior, a partir de 0,5 g (2 mmol) de ácido 3,5-dicloro-4-(pirrolidin-1-il)benzoico, de 0,35 g (1,82 mmol) de hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, de 0,25 g (1,82 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y de 0,37 g (1,82 mmol) de treo-(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetanamina, se obtienen 0,1 g de producto en forma de base.

Se prepara el hidrocloruro partir de una disolución 0,1 N de ácido clorhídrico en propan-2-ol.

Finalmente, se aíslan 0,85 g de hidrocloruro en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 157-159°C.

#### Ejemplo 4

(Compuesto n° 76)

2,3-dicloro-N-[(S)-fenil[(2S)-piperidin-2-il]metil]benzamida

#### 4.1. (S)-fenil[(2S)-piperidin-2-il]metanol

En un matraz de 250 ml se coloca una disolución de 2,0 g (6,9 mmol) de (1S)-2-[(2S)-hidroxi(fenil)metil]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (obtenido según el modo de operación descrito en la etapa 1.2 del ejemplo 1) en 40 ml de metanol, se añade una disolución acuosa de potasa preparada a partir de 2 g de potasa en pastillas y 20 ml de agua, y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h.

Se enfría, se evapora el disolvente a presión reducida, se añade agua y la mezcla se extrae varias veces con dicloro-metano. Después del lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de magnesio, filtración y evaporación del disolvente a presión reducida se obtiene 1 g de sólido blanco.

Punto de fusión: 148-150°C.

$[\alpha]_D^{25} = +38,4^\circ$  (c=0,98; CHCl<sub>3</sub>).

#### 4.2. (S)-[(2S)-1-allylpiperidin-2-il](fenil)metanol

En un matraz de 500 ml provisto de agitación magnética y de una circulación de argón se introducen 2,6 g (13,58 mmol) de (S)-fenil[(2S)-piperidin-2-il]metanol y 100 ml de acetonitrilo. A la suspensión obtenida se añaden a continuación 2,8 g de carbonato de potasio y 1,4 ml (1,2 eq.) de bromuro de alilo, y se mantiene la agitación a 25°C durante 6 h.

Se añaden 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo, se separa la fase acuosa, se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con 100 ml de agua, a continuación 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida.

Se obtienen 3 g de aceite amarillo que se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice (120 g, gradiente de elución de 2% a 10% de metanol en diclorometano en 30 min).

Se aíslan 2,7 g de producto en forma de aceite amarillo.

## ES 2 297 205 T3

### 4.3. *(S)-[(2S)-1-alilpiperidin-2-il](fenil)metanamina*

En un matraz de 250 ml, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 2,7 g (11,67 mmol) de *(S)-[(2S)-1-alilpiperidin-2-il](fenil)metanol* y 1,62 ml de trietilamina en 80 ml de diclorometano anhidro, se enfría el medio a 0°C, se añaden 0,9 ml de cloruro de metilsulfonilo, se deja que la mezcla vuelva lentamente a temperatura ambiente durante 2 h y se le concentra a presión reducida.

En un autoclave provisto de agitación magnética y enfriado a -50°C, se introduce amoníaco licuado, se añade una solución del metanosulfonato bruto preparado previamente en solución en 30 ml de etanol absoluto, se cierra el autoclave y se mantiene la agitación durante 48 h.

Se trasvasa la mezcla a un matraz, se concentra a presión reducida y se aíslan 1,5 g de amina en forma de producto aceitoso que se utiliza como tal en la etapa siguiente.

### 4.4. *N-[(S)-[(2S)-1-alilpiperidin-2-il](fenil)metil]-2,3-diclorobenzamida*

En un matraz de 10 ml se introducen sucesivamente, en 5 ml de diclorometano, 0,13 g (0,68 mmol) de ácido 2,3-diclorobenzoico, 0,13 g (0,68 mmol) de hidrócloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 0,085 g de dimetilaminopiridina, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min.

Se añaden 0,18 g de *(S)-[(2S)-1-alilpiperidin-2-il](fenil)metanamina* en disolución en algunos ml de diclorometano y se prosigue la agitación durante 24 h.

Se añaden 5 ml de agua, se filtra sobre un cartucho Whatman® (PTFE) y se purifica directamente sobre un cartucho de 10 g de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 a 90/10 de diclorometano y de metanol.

Se aíslan 0,18 g de base en forma de aceite incoloro.

### 4.5. *2,3-dicloro-N-[(S)-fenil[(2S)-piperidin-2-il]metil]benzamida*

En un matraz de 10 ml provisto de una agitación magnética se introducen, en atmósfera de argón, 0,21 g (3 eq.) de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico en disolución en 3 ml de diclorometano anhidro, se añaden 0,005 g (0,01 eq.) de tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) y se calienta la mezcla a 30°C.

Se añade una disolución de 0,18 g (0,3 mmol) de *N-[(S)-[(2S)-1-alilpiperidin-2-il](fenil)metil]-2,3-diclorobenzamida* en 1 ml de diclorometano y se deja la mezcla con agitación durante 24 h.

Se añaden 3 ml de una disolución acuosa saturada de hidrógenosulfato de sodio, se filtra sobre un cartucho Whatman® (PTFE) y se purifica directamente sobre un cartucho de 10 g de sílice eluyendo con diclorometano que contiene 0,4% de amónico al 33%.

Se aíslan 0,1 g de base que se salifica mediante una disolución 0,1N de ácido clorhídrico en propan-2-ol.

Se obtienen 0,076 g de hidrócloruro que se purifica en fase inversa sobre una columna XTerra® MS C18 (pH 10).

Finalmente, se aíslan 0,037 g de base en forma de cristales blancos.

Punto de fusión: 156-158°C.

La tabla de la página siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

En la columna “R<sub>2</sub>” de esta tabla, “piperid” designa un grupo piperidin-1-ilo, “pirrolid” designa un grupo pirrolidin-1-ilo y “morfol” designa un grupo morfolin-4-ilo.

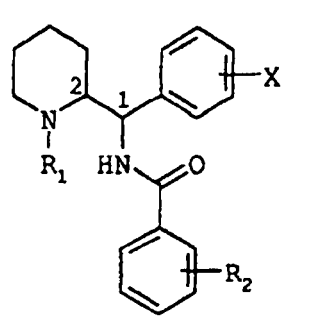
En la columna “Sal”, “-” indica un compuesto en forma de base y “HCl” indica un hidrócloruro; la relación molar ácido:base se indica al respecto.

## ES 2 297 205 T3

Los poderes rotatorios de los compuestos ópticamente puros son los siguientes

N°	Estereoquímica	$[\alpha]_D^{20}$ (°, CH <sub>3</sub> OH)	
41	treo (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-73,3	c=0,225
55	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )	+24,5	c=0,
64	treo (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	+13,2	c=0, 84
65	treo (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	+66, 3	c=0, 58
71	treo (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	+73,9	c=0, 89
72	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )	-97,0	c=1
74	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )	-104,4	c=1

TABLA

<div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>						
N°	Estereoquímica	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	Sal	F (°C)
1	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3-OCH <sub>3</sub> ,4-Cl	-	159-161
2	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3-I, 4-Cl	-	102-104
3	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	4-Cl	-	149, 5-150, 5
4	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl <sub>2</sub>	HCl 1:1	152-154
5	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	128-130
6	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3,4-Cl <sub>2</sub>	-	50-52

# ES 2 297 205 T3

7	treo (1R,2R;1S,2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl 1:1	68-70
8	treo (1R,2R;1S,2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3,4-F <sub>2</sub>	HCl 1:1	62-64
9	treo (1R,2R;1S,2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3-F	HCl 1:1	36-38
10	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3-Br	HCl 1:1	116-118
11	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3, 5-Cl <sub>2</sub> , 4-OH	-	266-268
12	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl 1:1	87-88
13	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3, 5-Cl <sub>2</sub> , 4-NH <sub>2</sub>	-	170-171
14	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3-Br,4-OCH <sub>3</sub>	HCl 1:1	136-137
15	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2,4,6-Cl <sub>3</sub>	-	97-104
16	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2,3-Cl <sub>2</sub>	-	107-114
17	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl	-	126-130
18	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2,4-Cl <sub>2</sub>	-	138-142
19	treo (1R,2R;1S,2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 4-Br	-	143-145
20	treo (1R,2R;1S,2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2,5-Cl <sub>2</sub>	-	133-134
21	treo (1R, 2R, 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2,6-Cl <sub>2</sub>	-	138-143
22	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2,3,5-Cl <sub>3</sub>	-	156-159
23	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2-NH <sub>2</sub> , 3,5-Cl <sub>2</sub>	HCl 1:1	186-188
24	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 5-NH <sub>2</sub>	HCl 1:1	266-268
25	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3-Cl, 4-NH <sub>2</sub>	HCl 1:1	164-166
26	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3-NH <sub>2</sub> , 4-Cl	HCl 1:1	230-232
27	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 4-NH <sub>2</sub>	HCl 1:1	254-256
28	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2-NH <sub>2</sub> , 4-Cl	HCl 1:1	236-238
29	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 3-NH <sub>2</sub>	HCl 1:1	195-200
30	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	6-NH <sub>2</sub> , 2, 5-Cl <sub>2</sub>	HCl 1: 1	267-268
31	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl <sub>2</sub> , 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> piperid	HCl 2:1	44-46
32	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl <sub>2</sub> , 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl 2:1	39-41
33	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3, 5-Cl <sub>2</sub> , 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl 2: 1	130-132
34	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3, 5-Cl <sub>2</sub> , 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> pirrolid	HCl 2:1	78-80
35	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3, 5-Cl <sub>2</sub> , 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> morfol	HCl 2:1	166-168
36	treo (2R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl,6-F	HCl 1:1	266-268
37	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3, 5-Cl <sub>2</sub> , 4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl 1:1	157-159
38	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 5-I	HCl 1:1	281-285
39	treo (1R,2R;1S,2S)	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl <sub>2</sub> , 4-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	HCl 1:1	175-180

# ES 2 297 205 T3

40	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3-Cl, 4-I	HCl 1:1	98-99
41	treo (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl <sub>2</sub> , 4-NH <sub>2</sub>	-	176-177
42	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-I, 4-Cl	-	213-214
43	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3-Cl, 4-OH	HCl 1:1	194-195
44	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3-Cl, 4-piperid	HCl 1:1	270-272
45	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-OCH <sub>3</sub> , 3,5-Cl <sub>2</sub>	-	97-98
46	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	229-230
47	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Br, 4-F	-	124-125
48	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3-Cl, 4-pirrolid	HCl 1:1	154-156
49	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Br, 5-Cl	-	156-157
50	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Br	-	202-203
51	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Br, 4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	218-219
52	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 3,6-F <sub>2</sub>	-	52-53
53	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3-Cl, 4-morfol	HCl 1:1	158-162
54	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl, 4-piperid	HCl 1:1	154-163
55	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl <sub>2</sub> , 4-NH <sub>2</sub>	HCl 1:1	250-260
56	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-I, 3-Cl	HCl 1:1	253-255
57	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 3-I	HCl 1:1	297-298
58	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl <sub>2</sub> , 4-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl 1:1	236-240
59	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl <sub>2</sub> , 4-pirrolid	HCl 1:1	157-159
60	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl,6-F	HCl 1:1	271-272
61	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 4,5- (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	242-243
62	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl,4-F	HCl 1:1	365-366
63	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Br,5-OCH <sub>3</sub>	-	213-214
64	treo (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl <sub>2</sub> , 4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl 1:1	158-168
65	treo (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2,3-Cl <sub>2</sub>	HCl 1:1	124-126
66	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl 1:1	274-275
67	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3, 5-Cl <sub>2</sub> , 4-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl 1: 1	165-175
68	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	3,5-Cl <sub>2</sub> , 4-NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl 1:1	165-175
69	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl,3-F	HCl 1:1	115-116
70	treo (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl,5-F	HCl 1:1	212-215
71	treo (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl,4-F	HCl 1:1	123-125
72	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )	-CH <sub>3</sub>	H	2, 5-Cl <sub>2</sub> , 6-NH <sub>2</sub>	HCl 1:1	66-67

73	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 5-OCH <sub>3</sub> , 6-NH <sub>2</sub>	HCl 1:1	258-259
74	treo (1R,2R)	-CH <sub>3</sub>	H	2-Cl, 5-OCH <sub>3</sub> , 6-NH <sub>2</sub>	HCl 1:1	138-139
75	treo (1R, 2R; 1S, 2S)	-CH <sub>3</sub>	H	2, 3-Cl <sub>2</sub> , 6-NH <sub>2</sub>	HCl 1:1	230-236
76	treo (1S,2S)	H	H	2,3-Cl <sub>2</sub>	- -	156-158

Los compuestos de la invención se han sometido a una serie de ensayos farmacológicos que han puesto de manifiesto su interés como sustancias con actividades terapéuticas.

#### *Estudio del transporte de glicina en células SK-N-MC que expresan el transportador humano glyt1 natural*

Se estudia la captura de [<sup>14</sup>C]glicina en las células SK-N-MC (células neuro-epiteliales humanas) que expresan el transportador humano glyt1 nativo mediante la medición de la radiactividad incorporada en presencia o en ausencia del compuesto a ensayar. Se cultivan las células en monocapa durante 48 h en unas placas tratadas previamente con fibronectina al 0,02%. El día del experimento, se elimina el medio de cultivo y se lavan las células mediante un tampón Krebs-HEPES (ácido [4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-etanosulfónico] a pH 7,4. Después de 10 min de preincubación a 37°C en presencia de tampón (lote testigo), del compuesto que se va a ensayar con diferentes concentraciones, o de glicina 10 mM (determinación de la captura no específica), se añade [<sup>14</sup>C]glicina 10 μM (actividad específica 112 mCi/mmol). La incubación continua durante 10 min a 37°C, y la reacción se para con 2 lavados con un tampón Krebs-HEPES a pH 7,4. Después se calcula la radiactividad incorporada por las células después de añadir 100 μl de líquido de centelleo y agitación durante 1 h. El recuento se lleva a cabo con un contador Microbeta Tri-lux<sup>TM</sup>. Se determina la eficacia del compuesto mediante la CI<sub>50</sub>, concentración del compuesto que disminuye un 50% la toma específica de la glicina, definida por la diferencia de radiactividad incorporada por el lote testigo y el lote que ha recibido la glicina a 10 mM.

Los compuestos de la invención, en este ensayo, tenían una CI<sub>50</sub> del orden de 0,001 a 10 μM.

#### *Estudio ex vivo de la actividad inhibidora de un compuesto sobre la toma de la [<sup>14</sup>C]glicina en el homogeneizado cortical de ratón*

Las dosis crecientes del compuesto a estudiar se administran por vía oral (preparación por trituración de la molécula a probar en un mortero en una disolución de Tween/Methocel<sup>TM</sup> a 0,5% en agua destilada) o intraperitoneal (disolución de la molécula a probar en suero fisiológico o preparación mediante trituración en un mortero en una disolución de Tween/Methocel al 0,5% en agua, según la solubilidad de la molécula) en ratones machos OF1 Iffa Créo de 20 a 25 g el día del experimento. El grupo de testigo se trata con el vehículo. Las dosis en mg/kg, la vía de administración y el tiempo de tratamiento se determinan en función de la molécula a estudiar.

Después de eutanasia por decapitación de los animales a un tiempo dado después de la administración, la corteza cerebral de cada animal se puso rápidamente sobre hielo, se pesó y se conservó a 4°C o se congeló a -80°C (en los dos casos las muestras se conservaron 1 día máximo). Cada muestra se homogeneiza en un tampón Krebs-HEPES a pH 7,4 a razón de 10 ml/g de tejido. Se incubaron 20 μl de cada homogeneizado durante 10 min. a temperatura ambiente en presencia de 10 mM de L-alanina y de tampón. Se determina la toma inespecífica al añadir glicina a 10 mM al grupo de testigo. Se detiene la reacción mediante filtración con vacío y se estima la radiactividad retenida por centelleo mediante el recuento sobre un contador Microbeta Tri-lux<sup>TM</sup>.

Un inhibidor de la toma de la [<sup>14</sup>C]glicina disminuirá la cantidad de radioligando que se incorpora en cada homogeneizado. Se evalúa la actividad del compuesto mediante su DE<sub>50</sub>, dosis que inhibe un 50% de la toma de la [<sup>14</sup>C]glicina respecto del grupo de testigo.

Los compuestos de la invención más potentes, en este ensayo, tenían una DE<sub>50</sub> de 0,1 a 5 mg/kg por vía intraperitoneal o por vía oral.

#### *Estudio del transporte de glicina en homogeneizado de médula espinal de ratón*

Se estudia la captura de [<sup>14</sup>C]glicina por el transportador glyt2 en homogeneizado de médula espinal de ratón, por medición de la radiactividad incorporada en presencia o ausencia del compuesto que se va a estudiar.

Después de eutanasia de los animales (ratones machos OF1 Iffa Créo que pesaban 20 a 25 g el día del experimento), la médula ósea de cada animal se sacó rápidamente, se pesó y se conservó sobre hielo. Las muestras se homogeneizan en un tampón de Krebs-HEPES (ácido [4-(2-hidroxiethyl)piperazina-1-etanosulfónico], pH 7,4, a razón de 25 ml/g de tejido.

Se preincubaron 50  $\mu$ l de homogeneizado durante 10 min a 25°C en presencia de tampón Krebs-HEPES, pH 7,4 y de compuesto a estudiar a diferentes concentraciones, o de 10 mM de glicina para determinar la captura no específica. La [ $^{14}$ C]glicina (actividad específica = 112mCi/mmol) se añade luego durante 10 min a 25°C a la concentración final de 10  $\mu$ M. Se detiene la reacción mediante filtración con vacío y se estima la radiactividad por centelleo sólido mediante el recuento en un contador Microbeta Tri-lux<sup>TM</sup>. La eficacia del compuesto se determina por la concentración CI<sub>50</sub> capaz de disminuir 50% la captura específica de glicina, definida por la diferencia de radiactividad incorporada por el lote testigo y el lote que ha recibido glicina 10 mM.

Los compuestos de la invención, en este ensayo, tenían una CI<sub>50</sub> del orden de 0,001 a 10  $\mu$ M.

*Estudio ex vivo de la actividad inhibidora de un compuesto sobre la toma de la [ $^{14}$ C]glicina en el homogeneizado espinal de ratón*

Las dosis crecientes del compuesto a estudiar se administran por vía oral (preparación por trituración del compuesto a probar en un mortero, en una disolución de Tween/Methocel<sup>TM</sup> al 0,5% en agua destilada) o por vía intraperitoneal (compuesto a probar disuelto en suero fisiológico, o triturado en un mortero, en una disolución de Tween/Methocel<sup>TM</sup> al 0,5% en agua destilada) en ratones los machos OF1 Iffa Créo de 20 a 25 g el día del experimento. El grupo de testigo se trata con el vehículo. Las dosis en mg/kg, la vía de administración, el tiempo de tratamiento así como el tiempo del sacrificio indoloro se determinan en función del compuesto a estudiar.

Después de la eutanasia por decapitación de los animales a un tiempo dado después de la administración, se extraen las medulas rápidamente, se pesan y se introducen en frascos de centelleo de vidrio, conservados en hielo apilado o congelados a -80°C (en los dos casos las muestras se conservan 1 día como máximo). Cada muestra se homogeneiza en un tampón Krebs-HEPES a pH 7,4, a razón de 25 ml/g de tejido. Se incuban 50  $\mu$ l de cada homogeneizado durante 10 min a temperatura ambiente en presencia del tampón.

Se determina la toma inespecífica al añadir glicina a 10 mM al grupo de testigo.

Se detiene la reacción mediante filtración con vacío y se estima la radiactividad por centelleo sólido mediante el recuento en un contador Microbeta Tri-lux<sup>TM</sup>.

Un inhibidor de la toma de la [ $^{14}$ C]glicina disminuirá la cantidad de radioligando que se incorpora en cada homogeneizado. Se evalúa la actividad del compuesto mediante su DE<sub>50</sub>, dosis eficaz que inhibe un 50% de la toma de la [ $^{14}$ C]glicina con respecto al grupo de testigo.

Los mejores compuestos de la invención, en este ensayo, tienen una DE<sub>50</sub> de 1 a 20 mg/kg por vía intraperitoneal o por vía oral.

Los resultados de los ensayos efectuados sobre los compuestos de la invención de configuración (1S,2S) y sus racematos treos de configuración (1R,2R; 1S,2S) en la fórmula general (I) de los que R<sub>2</sub> representa uno o varios átomos de halógeno muestran que son inhibidores del transportador de la glicina glyt1 presentes en el cerebro, y éste *in vitro* y *ex vivo*.

Estos resultados sugieren que los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos del comportamiento asociados a la demencia, de psicosis, en particular de la esquizofrenia (forma deficitaria y forma productiva) y de síntomas extrapiramidales agudos o crónicos inducidos por las neurolepsias, para el tratamiento de diversas formas de ansiedad, de ataques de pánico, de fobias, de trastornos obsesivos compulsivos, para el tratamiento de diferentes formas de depresión, incluida la depresión psicótica, para el tratamiento de trastornos debido al abuso o la abstinencia de alcohol, de trastornos del comportamiento sexual, de trastornos de la toma de alimento, y para el tratamiento de la migraña.

Los resultados de los ensayos efectuados sobre los compuestos de la invención de configuración (1R,2R) y sus racematos de configuración (1R,2R; 1S,2S) en la fórmula general (I) de los que R<sub>2</sub> representa a la vez un átomo de halógeno y un grupo amino NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> muestran que son inhibidores del transportador de la glicina glyt2 presentes mayoritariamente en la médula espinal, y éste *in vitro* y *ex vivo*.

Estos resultados sugieren que los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de contracturas musculares dolorosas en reumatología y en patología raquidiana aguda, para el tratamiento de contracturas espásticas de origen medular o cerebral, para el tratamiento sintomático de dolores agudos y subagudos de intensidad ligera a moderada, para el tratamiento de dolores intensos y/o crónicos, de dolores neurógenos y algias rebeldes, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de síntomas parkinsonianos de origen neurodegenerativo o inducidos por neurolepsias, para el tratamiento de epilepsias generalizadas primarias y secundarias, parciales de sintomatología simple o compleja, de formas mixtas y otros síndromes epilépticos como complemento de otro tratamiento antiepiléptico, o en monoterapia, para el tratamiento de apneas del sueño, y para la neuroprotección.

Por estas razones, la presente invención tiene también como objetivo composiciones farmacéuticas que contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, en el estado de base, de sal o de solvato farmacéuticamente aceptable, y en mezcla, eventualmente, con excipientes convenientes.

Dichos excipientes se escogen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden destinarse, por tanto, a la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal e intraocular.

Las formas unitarias de administración pueden ser, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones orales o inyectables, parches transdérmicos ("patch") y supositorios. Para la administración tópica se pueden preparar pomadas, lociones y colirios.

Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

Para preparar comprimidos, se añaden al principio activo, micronizado o no, un vehículo farmacéutico, que puede estar compuesto por diluyentes como, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o almidón, y por adyuvantes de formulación, como aglutinantes poli(vinilpirrolidona), hidroxipropil metil celulosa, etc), agentes fluidificantes, tales como sílice, lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, tribehenato de glicerol y estearilfumarato de sodio. Se pueden añadir también agentes humectantes o tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio.

Las técnicas de realización pueden ser las de compresión directa, granulación seca, granulación húmeda o fusión en caliente.

Los comprimidos pueden ser sin revestimiento, en forma de grageas, por ejemplo, mediante el uso de sacarosa, o revestidos con diversos polímeros u otros materiales apropiados. Pueden concebirse para permitir una liberación rápida, retardada o prolongada del principio activo, gracias a matrices poliméricas o a polímeros específicos utilizados en el revestimiento.

Para preparar cápsulas, se mezcla el principio activo con vehículos farmacéuticos secos (mezcla simple, granulación seca o húmeda, o bien, fusión en caliente), líquidos o semi-sólidos.

Las cápsulas pueden ser duras o blandas, revestidas o no, de manera que tengan una actividad rápida, prolongada o retardada (por ejemplo para una forma entérica).

Una composición en forma de jarabe, de elixir o para la administración en forma de gotas puede contener el principio activo conjuntamente con un edulcorante, preferentemente acalórico, metilparabén o propilparabén como antiséptico, un agente saborizante y un colorante.

Los polvos y gránulos dispersables en agua pueden contener el principio activo mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes, o agentes dispersantes como la polivinilpirrolidona, así mismo con edulcorantes o agentes correctores del gusto.

Para la administración rectal, se recurre a supositorios preparados con aglutinantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo, manteca de cacao o poli(etilenglicoles).

Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

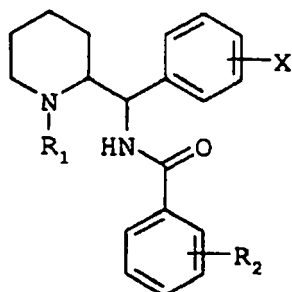
El principio activo puede formularse igualmente en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o varios soportes o aditivos, o bien, con una matriz polimérica o con una ciclodextrina (parches transdérmicos, formas de liberación prolongada).

Las composiciones tópicas según la invención comprenden un medio compatible con la piel. Dichas composiciones tópicas se pueden presentar principalmente en forma de soluciones acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas, de geles, de emulsiones agua-en-aceite o aceite-en-agua que tienen el aspecto de una crema o de un gel, de microemulsiones, de aerosoles, o también en forma de dispersiones vesiculares que contienen lípidos iónicos y/o no iónicos. Estas formas galénicas se preparan según los métodos habituales de los campos considerados.

Finalmente, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden contener, además de un compuesto de fórmula general (I), otros principios activos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados anteriormente.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto en forma de isómero óptico puro (1*R*,2*R*) o (1*S*,2*S*) o en forma de diaestereoisómero treó, que responde a la fórmula general (I)



(I)

en la que

R<sub>1</sub> representa bien un átomo de hidrógeno, bien un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de flúor, bien un grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), bien un grupo fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metoxi, bien un grupo alquénilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), bien un grupo alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>),

X representa un átomo de hidrógeno o uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>,

R<sub>2</sub> representa uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, entre el grupo de fórmula general OR<sub>3</sub> en la que R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un grupo de fórmula general (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> en la que n representa el número 2, 3 ó 4 y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan cada uno, independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo pirrolidino, piperidono o morfolino, y entre los grupos amino de fórmula general NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> en la que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo pirrolidino, piperidino o morfolino.

en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** por que es de configuración (1*S*,2*S*), representando R<sub>2</sub> uno o varios átomos de halógeno.

3. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** por que es de configuración (1*R*,2*R*) representando R<sub>2</sub> uno o varios átomos de halógeno y un grupo amino de fórmula general NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>.

4. Medicamento, **caracterizado** por que consiste en un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Composición farmacéutica, **caracterizada** por que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, asociada a un excipiente farmacéutico.

6. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** por que se elige entre los siguientes compuestos:

2,3-dicloro-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]benzamida;

4-amino-3,5-dicloro-*N*-[(1*R*)-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]benzamida;

3,5-dicloro-*N*-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-4-(pirrolidin-1-il)benzamida;

2,3-dicloro-*N*-[(*S*)-fenil[(2*S*)-piperidin-2-il]metil]benzamida.