



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 023**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **C07D 405/06** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **C07D 211/96** (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) **A61K 31/435** (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05742232 .1**

96 Fecha de presentación : **19.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1753721**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.02.2007**

54 Título: **Derivados de aroil-O-piperidina para el tratamiento de problemas relacionados con la diabetes.**

30 Prioridad: **11.06.2004 FR 04 06345**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.12.2009

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Guedat, Philippe;**
Collonges, Francois;
Chevreuil, Olivier;
Dumas, Hervé;
Denault, Marie Noelle;
Yvon, Stéphane;
Kane, Peter;
Lainton, Julia;
Robertson, Avril y
Wendt, Bernd

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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 aroil-O-piperidina para el tratamiento de problemas relacionados con la diabetes.

La invención se relaciona con compuestos que son inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP), con composiciones farmacéuticas que los contienen, y con el uso de los mismos para la preparación de un medicamento.

MTP (proteína microsomal de transferencia de triglicéridos) es una proteína de transferencia localizada en el retículo de hepatocitos y enterocitos, que cataliza la formación de biomoléculas que transportan triglicéridos, las lipoproteínas apo B.

El término apo B denota más particularmente a la apoproteína 48 del intestino y a la apoproteína 100 del hígado.

Las mutaciones en la MPT o en las apoproteínas B se reflejan en el hombre por medio de niveles muy bajos o incluso con ausencia de lipoproteínas apo B. Las lipoproteínas que contienen apo B (quilomicrones, Lipoproteína de Muy Baja Densidad) y sus residuos metabólicos (restos de quilomicrones, Lipoproteínas de Baja Densidad) son reconocidos por ser un factor importante de riesgo en el desarrollo de aterosclerosis, una causa principal de, muerte en países industrializados. Se observa que, en individuos que son heterocigotos para estas mutaciones, niveles reducidos en promedio a la mitad están asociados con riesgo cardiovascular bajo (C. J. Glueck, P. S. Gartside, M. J. Mellies, P. M. Steiner, Trans. Assoc. Am. Physicians, 90, 184 (1977)). Esto sugiere que la modulación de las secreciones de lipoproteínas ricas en triglicérido por medio de antagonistas de la MTP y/o de secreción de apo B podría ser útil en el tratamiento de aterosclerosis y en términos más generales de patologías caracterizadas por un incremento en lipoproteínas apo B.

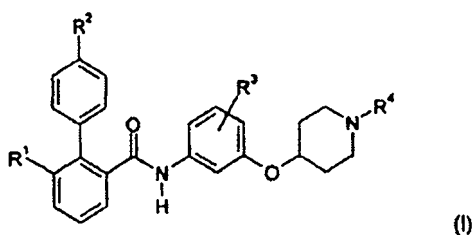
Las moléculas que inhiben la MTP y/o la secreción de apo B podrían por lo tanto ser útiles para el tratamiento de hipertrigliceridemia relacionada con diabetes, hipercolesterolemia y dislipidemia, y también para la prevención y el tratamiento de la obesidad.

Se ha descubierto ahora que ciertos compuestos con estructura de aroil-O-piperidina tienen propiedades inhibitoras sobre la MTP y/o sobre la secreción de apo B.

Otros inhibidores heterocíclicos de la MTP están descritos en US 2004/102490 A1 y WO 02/42291.

Como resultado de esta actividad, estos compuestos tienen una posible aplicación muy ventajosa no solamente en el tratamiento de hipertrigliceridemia relacionada con diabetes, hipercolesterolemia y dislipidemia, sino también en la prevención y el tratamiento de la obesidad.

De este modo, la presente invención se relaciona en primer lugar con compuestos con la estructura de la aroil-O-piperidina de fórmula general (I):



en la cual:

- Se escoge R^1 entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi;
- Se escoge R^2 entre un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical trifluorometilo y un radical trifluorometoxi;
- Se escoge R^3 entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo;
- Se escoge R^4 entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquenoilo, un radical alquinoilo, un radical arilo, un radical arilalquilo, un radical arilalquenoilo, un radical arilalquinoilo, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical heterociclilo, un radical heterociclilalquilo, un radical heteroarilo, un radical heteroarilalquilo, un radical $-C(=Z)-R^5$, en el cual Z representa un átomo de azufre o de oxígeno, y un radical $-S(O)_n-R^6$, en el cual n representa 1 ó 2,

ES 2 330 023 T3

- Se escoge R^5 entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alqueno, un radical alquino, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heterocicloalquilalquilo, un radical arilo, un radical arilalquilo, un radical heteroarilo, un radical heteroarilalquilo, un radical $-O-R^7$, un radical $-C(=O)-O-R^7$, un radical $-S-R^8$ y un radical $-NR^9R^{10}$,

- Se escoge R^6 entre un radical alquilo, un radical alqueno, un radical alquino, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical arilo, un radical heteroarilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical heterocicloalquilalquilo, un radical arilalquilo y un radical heteroarilalquilo;

- Se escoge R^7 entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alqueno, un radical alquino, un radical alcoxilalquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical arilo, un radical heteroarilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical heterocicloalquilalquilo, un radical arilalquilo y un radical heteroarilalquilo;

- Se escoge R^8 entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alqueno y un radical alquino;

- Se escoge R^9 entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo;

- Se escoge R^{10} entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, opcionalmente sustituido por un radical $-C(=O)-O-R^7$, un radical alqueno, un radical alquino, un radical $-S(O)_nR^6$, en el cual n representa 1 ó 2, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical arilo, un radical heteroarilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical heterocicloalquilalquilo, un radical arilalquilo y un radical heteroarilalquilo;

los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y las posibles formas oxidadas, especialmente óxidos de amina, al igual que los solvatos e hidratos de estos compuestos;

y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

Las siguientes definiciones especifican la naturaleza de los diferentes grupos y radicales definidos anteriormente. A menos que se especifique otra cosa, estas definiciones aplican para todos los términos de la presente invención así especificados:

- alquilo denota a un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,
- alqueno denota un radical alquilo lineal o ramificado que contiene al menos una insaturación en la forma de un doble enlace y que contiene de 2 a 6 átomos de carbono,
- alquino denota un radical alquilo lineal o ramificado que contiene al menos una insaturación en la forma de un triple enlace y que contiene de 2 a 6 átomos de carbono,
- los radicales alquilo, alqueno y alquino definidos anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos por una o más especies químicas, que pueden ser idénticas o diferentes, escogidas entre un radical hidroxilo, un radical alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un radical $-C(=O)-O-R^7$, siendo R^7 como se definió anteriormente,
- cicloalquilo denota un radical cicloalquilo mono, bi o tricíclico puenteado o no puenteado que contiene de 3 a 13 átomos de carbono, que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces, incluidos también compuestos espirano,
- heterociclilo denota un radical mono, bi o tricíclico que contiene un total de 3 a 13 átomos, entre los cuales se escogen 1, 2, 3 ó 4, independientemente entre sí, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente en forma oxidada (en el caso de nitrógeno y azufre), siendo los otros átomos, átomos de carbono, conteniendo dicho radical heterocíclico opcionalmente también uno o más dobles enlaces, incluidos también compuestos espirano,
- arilo denota un radical mono, bi o tricíclico que contiene de 6 a 14 átomos de carbono,
- heteroarilo denota un radical aromático mono, bi o tricíclico que contiene un total de 3 a 13 átomos de carbono, entre los cuales se escogen 1, 2, 3 ó 4, independientemente entre sí, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente en forma oxidada (en el caso de nitrógeno y azufre), siendo los otros átomos, átomos de carbono,
- los radicales cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo definidos anteriormente pueden ser opcionalmente sustituidos con una o más especies químicas, que pueden ser idénticas o diferentes, escogidas entre flúor, cloro, bromo yodo, alquilo, alcoxi, alquiltio, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y $-C(=O)-O-R^7$, siendo R^7 como se definió anteriormente, y siendo $-NR^9R^{10}$, R^9 y R^{10} como se definió anteriormente.

ES 2 330 023 T3

Para los compuestos de la fórmula (I) presentados anteriormente, el término “isómero geométrico” significa un isomerismo *cis/trans* o *E/Z*. Más particularmente, el(los) posible(s) doble(s) enlace(s) presente(s) en los diferentes sustituyentes de los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser de configuración *E* o *Z*. Estos isómeros geométricos puros o impuros, solos o como una mezcla, forman una parte integral de los compuestos de la fórmula (I).

El término “isómero óptico” incluye todas las formas isoméricas, solas o como mezclas, que resultan de la presencia de uno o más ejes y/o centros de simetría en la molécula, y dan como resultado la rotación de un haz de luz polarizada. El término “isómero óptico” incluye más particularmente enantiómeros y diastereoisómeros, en forma pura o como una mezcla, incluidas las mezclas racémicas.

Los ácidos capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con los compuestos de la fórmula (I) anterior son ácidos orgánicos o minerales. Los ejemplos no limitantes que pueden ser mencionados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maléico, ácido acético, ácido fumárico, ácido alcanosulfónico, ácido naftaleno sulfónico, ácido paratolueno sulfónico, ácido bis-trifluoroacético y ácido camfórico.

Las bases capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con los compuestos de la fórmula (I) anterior son bases minerales u orgánicas. Entre estas bases, los ejemplos no limitantes que pueden ser mencionados incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoníaco, dietilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, morfolina, ácidos amino básicos, tales como arginina y lisina, osaminas, por ejemplo meglumina, y amino alcoholes, tales como 3-aminobutanol y 2-aminobutanol.

La invención cubre especialmente las sales farmacéuticamente aceptables, como se indicó anteriormente, pero también sales que permiten una separación adecuada o cristalización de los compuestos de la fórmula (I), tal como las sales obtenidas con aminas quirales.

Entre los compuestos de la fórmula (I) que son preferidos de acuerdo con la invención están aquellos para los cuales el radical R^3 representa hidrógeno, los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y formas opcionalmente oxidadas, especialmente óxidos de amina, al igual que los solvatos e hidratos de estos compuestos; y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

Se da preferencia también a los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención para los cuales el radical R^1 representa hidrógeno o un radical metilo, los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y formas opcionalmente oxidadas, especialmente óxidos de amina de los mismos, y los solvatos e hidratos de estos compuestos; y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención consiste de compuestos de la fórmula general (I) en la cual el radical R^3 representa un radical trifluorometoxi, un radical trifluorometilo, un radical metoxi, o un radical metoxietoxi, y R^2 representa más preferiblemente un radical trifluorometoxi o un radical trifluorometilo, los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y formas opcionalmente oxidadas, especialmente óxidos de amina de los mismos, y los solvatos e hidratos de estos compuestos; y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

Un subgrupo que es más particularmente preferido entre los compuestos de la fórmula general (I) consiste de los compuestos de la fórmula general (I) en los cuales:

- R^1 representa hidrógeno o un radical metilo; y
- Se escoge R^2 entre un radical trifluorometoxi, un radical trifluorometilo, un radical metoxi y un radical metoxietoxi, preferiblemente escogido entre un radical trifluorometoxi y un radical trifluorometilo; y
- R^3 representa hidrógeno; y
- R^4 representa $-S(O)_2-R^6$, $-C(=O)-O-R^7$ o $-C(=O)-NHR^{10}$, siendo R^6 , R^7 y R^{10} como se definió anteriormente,

los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y las posibles formas oxidadas, especialmente óxidos de amina, al igual que los solvatos e hidratos de estos compuestos;

y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

Los ejemplos particularmente preferidos de compuestos de acuerdo con la presente invención se escogen entre:

- 6-metil-N-[3-[[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluoro-metoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[(1-acetil-4-piperidinil)oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;

ES 2 330 023 T3

- metil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 5 • etil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- fenilmetil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 10 • 2-metilpropil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 4-nitrofenil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 15 • S-metil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-N-fenil-1-piperidin carboxamida;
- 20 • N-etil-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 6-metil-N-[3-[[1-[(1-metiletil)sulfonil]-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 25 • 6-metil-N-[3-[[1-(fenilsulfonil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 6-metil-N-[3-[[1-[(fenilmetil)sulfonil]-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 30 • N-[3-[[1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil]oxi]-fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 35 • N-[3-[[1-(butilsulfonil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-(4-metoxifenil)-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 40 • etil N-[[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidinil]carbonil]glicinato;
- 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-N-2-propenil-1-piperidin carboxamida;
- 45 • N-butil-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-N-(fenilmetil)-1-piperidin carboxamida;
- 50 • metil 2-[[[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidinil]carbonil]amino]benzoato;
- 55 • N-(3-cianofenil)-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- N-[4-(metiltio)fenil]-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 60 • 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-N-(2-feniletil)-1-piperidin carboxamida;
- N-hexil-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 65 • butil N-[[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidinil]carbonil]glicinato;

ES 2 330 023 T3

- 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-N-[2-il(trifluorometoxi)fenil]-1-piperidin carboxamida;
- N-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- N-[(4-metoxifenil)metil]-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- metil 4-[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidinil]carbonil]amino]benzoato;
- N-1,3-benzodioxol-5-il-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- [1,1'-bifenil]-6-metil-N-[3-[(1-(fenilmetil)-4-piperidinil)oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)-2-carboxamida;
- [1,1'-bifenil]-6-metil-N-[3-[1-(2-tienilmetil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)-2-carboxamida;
- N-[3-[1-(2-benzofuranilmetil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- metil 4-[3-[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- metil 4-[3-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 2-metoxietil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 2-metoxietil 4-[3-[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 2-metoxietil 4-[3-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- etil 4-[3-[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- N-[3-[1-(4-metoxibenzoil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[1-(5-isoxazolilcarbonil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[1-[2-(4-metoxifenil)acetil]-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[1-[2-(acetiloxi)acetil]-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[1-(3,4-dimetoxibenzoil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[1-(4-nitrobenzoil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[1-(5-isoxazolilcarbonil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 6-metil-N-[3-[1-[(2E)-1-oxo-2-butenil]-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 6-metil-N-[3-[1-(2-metil-1-oxopropil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- metil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- metil 4-[3-[[4'-(metoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 1,1-dimetiletil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;

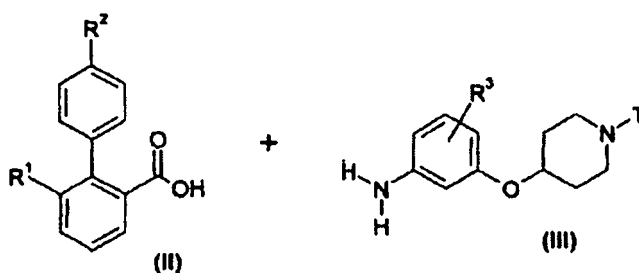
- 1,1-dimetiletil-4-[3-[[[4'-metoxi[1,1'-bifenil]-2-il)carbonil]amino]-fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 6-metil-N-[3-(4-piperidinilo)fenil]-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 2-metoxietil-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]-carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato,

los isómeros ópticos y formas oxidadas de los mismos, solvatos e hidratos de estos compuestos;

y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido.

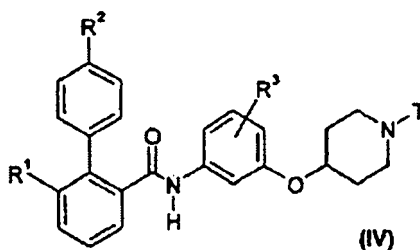
La presente invención también se relaciona con el proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) como se acaba de definir.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio de la reacción de un ácido de la fórmula (II) y una amina de la fórmula (III) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



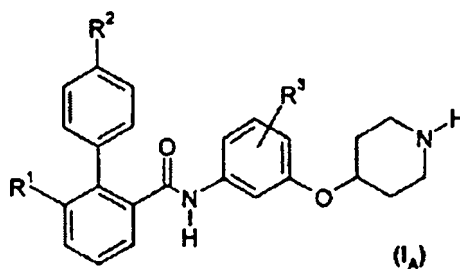
en el cual R^1 , R^2 y R^3 son como se definió anteriormente, y T representa un grupo lábil de protección, por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo (BOC),

de acuerdo con técnicas estándar se síntesis de amida que son bien conocidas por aquellos capacitados en el arte, que conducen a los compuestos de la fórmula (IV):



en la cual T, R^1 , R^2 y R^3 son como se definió anteriormente,

la función lábil de protección T es removida para producir los compuestos de la fórmula (I_A), que es un caso especial de los compuestos de la fórmula (I) para la cual R^4 representa hidrógeno:

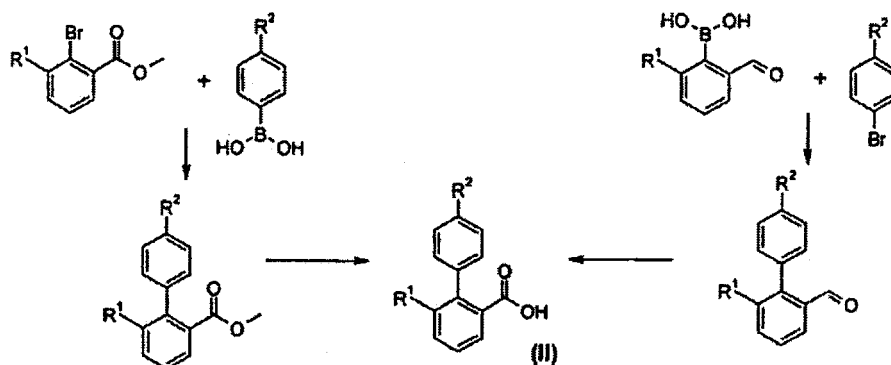


De acuerdo con una variante del proceso de acuerdo con la invención, la amida de la fórmula (IV) se puede preparar también a partir de la amina (III) y un haluro de acilo, preferiblemente el cloruro de acilo del ácido (II), de acuerdo con técnicas estándar conocidas en el campo de la química orgánica.

La amina de la fórmula (I_A) descrita anteriormente puede ser convertida luego en derivados de amina sustituidos, amidas, carbamatos, sulfonamidas, ureas, etc., de acuerdo con las técnicas de síntesis usualmente utilizadas por aquellos capacitados en el arte, para producir el conjunto de compuestos de la fórmula (I), con R⁴ teniendo posiblemente todas las definiciones indicadas anteriormente en la presente descripción, con la excepción del hidrógeno. La síntesis de aminas sustituidas, amidas, carbamatos, sulfonamidas y ureas se dará a manera de ilustración en la sección de los “Ejemplos” de la presente descripción.

Los compuestos de la fórmula (I) así obtenidos se pueden purificar luego, y según el caso, se pueden separar opcionalmente los isómeros ópticos y/o geométricos de los mismos, convertidos, si así se desea, en las formas oxidadas de los mismos, especialmente óxidos de amina, o en las formas hidratadas y solvatadas de los mismos, o alternativamente formando sales con un ácido o una base, para producir las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables.

Los ácidos de la fórmula (II) se encuentran o bien comercialmente disponibles, o se pueden preparar fácilmente a partir de productos comercialmente disponibles, de acuerdo con procedimientos conocidos. A manera de ejemplo, se pueden sintetizar los ácidos de fórmula (II) de acuerdo con el siguiente esquema:



en el cual R¹ y R² tienen las definiciones dadas anteriormente, con condiciones de operación estándar que con completamente familiares en el campo del acoplamiento de derivados del ácido borónico con compuestos halogenados. Los ejemplos de tales acoplamientos se dan, a manera de ilustración, en la descripción a continuación.

Las aminas de la fórmula (III) o se encuentran también comercialmente disponibles o se las puede preparar fácilmente a partir de productos comercialmente disponibles, de acuerdo con procedimientos conocidos. A manera de ejemplo, se pueden sintetizar las aminas de la fórmula (III) a partir de los nitro derivados de los mismos preparados como se describe en la solicitud de patente WO-A-2003/068760. Los ejemplos que se presentan más adelante dan una ilustración de la síntesis de una amina de la fórmula (III).

En los procesos descritos anteriormente, se debe entender que las condiciones de operación pueden variar sustancialmente dependiendo de los diferentes sustituyentes presentes en los compuestos de la fórmula (I) que se desea preparar. Tales variaciones y adaptaciones se encuentran fácilmente disponibles para una persona capacitada en el arte, por ejemplo a partir de revistas científicas, la literatura de patentes, Chemical Abstracts, y bases de datos de computador, incluida la Internet.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, en combinación con uno más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Estas composiciones se pueden administrar de manera oral en la forma de tabletas de liberación inmediata o de liberación controlada, cápsulas de gel o gránulos, de manera intravenosa en forma de una solución inyectable, de manera transdérmica en la forma de un dispositivo transdérmico adhesivo, o localmente en forma de una solución, crema o gel.

Una composición sólida para administración oral se prepara por medio de la adición al principio activo de un relleno y, si es del caso, un aglomerante, un agente desintegrante, un lubricante, un colorante o un potenciador del sabor, y convirtiendo la mezcla en una tableta, una tableta recubierta, un granulado, un polvo o una cápsula.

Los ejemplos de rellenos incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio, y los ejemplos de aglomerantes incluyen poli(vinil alcohol), poli(vinil éter), etilcelulosa, metilcelulosa, acacia, goma tragacanto, gelatina, Shellac, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, citrato de calcio, dextrina y pectina.

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilén glicol, sílice y aceites vegetales endurecidos. El colorante puede ser cualquier colorante permitidos para uso en medicamentos.

Los ejemplos de potenciadores de sabor incluyen cacao en polvo, menta en forma de hierbas, polvo aromático, menta en forma de aceite, polvo de bomeol y de canela. Se debe entender que la tableta o el granulado pueden ser recubiertos adecuadamente con azúcar, gelatina o similares.

Una forma inyectable que incluye al compuesto de la presente invención como principio activo se prepara, según sea el caso, mezclando dicho compuesto con un regulador de pH, un agente amortiguador, un agente de suspensión, un solubilizador, un estabilizador, un agente de tonicidad y/o un agente preservante, y convirtiendo la mezcla en una forma J para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, de acuerdo con un proceso convencional. Cuando sea conveniente, la forma inyectable obtenida se puede liofilizar a través de un proceso convencional.

Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, acacia, goma tragacanto en polvo, carboximetilcelulosa sódica y monolaurato de sorbitán polietoxilado.

Los ejemplos de solubilizadores incluyen aceite de ricino solidificado con polioxietileno, polisorbato 80, nicotina-mida, monolaurato de sorbitán polietoxilado y el éster etílico del ácido graso de aceite de ricino.

Además, el estabilizador incluye sulfato de sodio, metasulfito de sodio y éter, mientras que el agente preservante incluye metil *para*-hidroxibenzoato, etil *para*-hidroxibenzoato, ácido sórbico, fenol, cresol y clorocresol.

La presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipertrigliceridemia relacionada con diabetes, hipercolesterolemia y dislipidemia, y también para la prevención y el tratamiento de la obesidad.

La administración efectiva de las dosis y posologías de los compuestos de la invención, destinados a la prevención o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición causada por, o asociada con la modulación de la actividad de la MTP, depende de un gran número de factores, por ejemplo de la naturaleza del inhibidor, del tamaño del paciente, del objetivo del tratamiento deseado, de la naturaleza de la patología que va a ser tratada, de la composición farmacéutica específica utilizada y de las observaciones y conclusiones del médico tratante.

Por ejemplo, en el caso de una administración oral, por ejemplo una tableta o una cápsula de gel, una dosis adecuada posible de los compuestos de la fórmula (I) está aproximadamente entre 0,1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente aproximadamente entre 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, más preferiblemente aproximadamente entre 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día y más preferiblemente aproximadamente entre 2 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día de material activo.

Si se consideran pesos corporales representativos de 10 kg y 100 kg con el propósito de ilustrar el rango de dosis oral diaria que puede ser utilizado y como se describió anteriormente, dosis adecuadas de los compuestos de la fórmula (I) estarán aproximadamente entre 1-10 mg y 1000-10.000 mg por día, preferiblemente aproximadamente entre 5-50 mg y 500-5.000 mg por día, más preferiblemente aproximadamente entre 10,0-100 mg y 100,0-1.000,0 mg por día e incluso más preferiblemente aproximadamente entre 20,0-200,0 mg y aproximadamente 50,0-500,0 mg por día del material activo que contiene un compuesto preferido.

Estos rangos de dosis representan cantidades totales de material activo por día para un paciente dado. El número de administraciones por día con las cuales se administra una dosis pueden variar dentro de proporciones amplias dependiendo de factores farmacocinéticos y farmacológicos, tales como la vida media del material activo, que refleja su velocidad de catabolismo y aclaramiento, y también los niveles mínimo y óptimo de dicho material activo, en plasma sanguíneo o en otros fluidos corporales, que se alcanzan en el paciente y que se requieren para la eficacia terapéutica.

Muchos otros factores también deben ser tenidos en cuenta cuando se determina el número de administraciones diarias y la cantidad de material activo que se debe administrar en una toma de una sola dosis. Entre estos otros factores, y no el último entre ellos, está la respuesta individual del paciente que va a ser tratado.

Los ejemplos que vienen a continuación ilustran la presente invención sin limitarla de ninguna manera. En estos ejemplos, se han utilizado las siguientes abreviaturas:

- TLC: cromatografía en capa delgada
- DCM: diclorometano
- Yld: Rendimiento
- NMR: Resonancia Magnética Nuclear
- DME: dimetil éter
- EtOAc: acetato de etilo

ES 2 330 023 T3

- THF: tetrahidrofurano
- DMA: dimetilacetona.

5

A) Preparación de los ácidos de la fórmula (II)

Ejemplo A₁

10 Ácido 4'-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenil-2-carboxílico

Etapa a

1-bromo-4-(2-metoxietoxi)benceno

15

Se disuelven 4-bromofenol (8,65 g; 0,05 mol), 2-metoxietanol (1,1 eq.; 0,055 mol; 4,36 ml) y trifenilfosfina (1,1 eq.; 0,055 mol; 14,4 g) en 210 ml de tolueno. Se lleva el medio de reacción hasta 54°C y se añade lentamente diisopropil azodicarboxilato (1,0 eq.; 0,05 mol; 10,1 g) disuelto en 21 ml de tolueno. Se deja el medio de reacción a 54°C durante una hora y luego durante la noche a temperatura ambiente, y luego se evapora hasta sequedad. Se purifica el producto

20 crudo por medio de cromatografía flash sobre sílice en un gradiente de heptano que contiene 0-100% de DCM para producir 9,6 g del producto esperado en la forma de un aceite.

TLC (1/4 heptano/DCM): R_f = 0,46

25

Yld = 83,1%

RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm: 3,4 (s, 3 H); 3,7 (m, 2 H); 4,1 (m, 2 H); 6,8 (d, J = 9,0 Hz, 2 H); 7,4 (m, 2 H).

30

Etapa b

4'-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenil-2-carbaldehído

Se disuelven el 1-bromo-4-(2-metoxietoxi)benceno obtenido en la etapa anterior (2,30 g; 10,0 mmol), ácido 2-formilfenilborónico (1,4 eq.; 14 mmol; 2,10 g) y fluoruro de cesio (3,0 eq.; 30,0 mmol; 4,56 g) en 38 ml de DME, y se añade luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,3 mmol; 0,347 g) y se calienta el medio de reacción a 65°C durante 16 horas, y luego a 80°C durante 4 horas. Se le permite a la mezcla enfriarse hasta temperatura ambiente y se añaden luego 15 ml de éter etílico; se lava el medio de reacción dos veces con 45 ml de agua, y luego se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad. Se purifica el producto crudo por medio de cromatografía flash sobre sílice

40 (eluyendo con heptano 0-100% de DCM) para producir 1,36 g del producto esperado en la forma de un aceite.

TLC (1/1 heptano/EtOAc): R_f = 0,54

Yld = 53,1%

45

RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm: 3,5 (s, 3 H); 3,8 (m, 2 H); 4,2 (m, 2 H); 7,0 (m, 2 H); 7,3 (m, 2 H); 7,5 (m, 2 H); 7,6 (m, J = 7,5; 1,5 Hz, 1 H); 8,0 (dd, J = 7,5; 1,2 Hz, 1 H); 10,0 (d, J = 0,8 Hz, 1 H).

Etapa c

50

Ácido 4'-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenil-2-carboxílico

Se disuelve el 4'-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenil-2-carbaldehído de la etapa b (3,691 g; 14,4 mmol) en 45 ml de acetona, se enfría la mezcla a 0°C y se añaden luego lentamente 10,85 ml del reactivo de Jones (solución de 3,5 g de trióxido de cromo en una solución de 3,16 ml de ácido sulfúrico en 10 ml de agua). Después de 1 hora a 0°C, se le permite al medio de reacción enfriarse hasta temperatura ambiente durante 8 horas. Se evapora el medio de reacción hasta sequedad, se lo recoge en éter y se filtra a través de sílice. Se extrae la fase orgánica con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, y se acidula luego la fase acuosa con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con DCM. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad para producir 2,75 g del producto esperado en la

60 forma de un aceite.

TLC (1/2 heptano/EtOAc): R_f = 0,47

Yld = 70,1%

65

RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm: 3,5 (s, 3 H); 3,8 (m, 2 H); 4,2 (m, 2 H); 7,0 (m, J = 8,7 Hz, 2 H); 7,3 (m, 2 H); 7,4 (m, 2 H); 7,5 (m, J = 7,2 Hz, 1 H); 7,9 (m, J = 7,6 Hz, 1 H).

B) Preparación de las aminas de la fórmula (III)

Ejemplo B₁5 *tert*-butil 4-(3-aminofenoxi)piperidin-1-carboxilato

Se disuelve *tert*-Butil 4-(3-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato (preparado como se describe en WO-A-2003/068760) (10,764 g; 33,39 mmol) en 430 ml de etanol, se añade luego níquel Raney (7,2 g) y se coloca el medio de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (presión: 50 bar) a temperatura ambiente durante la noche. Se filtra el medio de reacción a través de Celite y se evapora hasta sequedad para producir cuantitativamente (9,76 g) el producto esperado en la forma de un aceite de color beige.

TLC (97/3 diclorometano/metanol): R_f = 0,53

15 Yld: cuantitativo

RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-D) δ ppm: 1,5 (s, 9 H); 1,7 (m, 2 H); 1,9 (m, 2 H); 3,3 (m, 2 H); 3,7 (m, 2 H); 4,4 (m, 1 H); 6,3 (m, 3 H); 7,1 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,3 (s, 2 H).

20 C) Acoplamiento de ácido (II) y amina (III)

Ejemplo C₁

25 *1,1-dimetiletil 4-[3-[(6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato*
(Ejemplo 1 de la tabla de compuestos)

Se disuelve el cloruro de 6-metil-4'-trifluorometoxibifenil-2-carbonilo (4,72 g; 15,0 mmol), obtenido a partir del ácido 6-metil-4'-trifluorometoxibifenil-2-carboxílico, de acuerdo a un procedimiento similar a aquel del Ejemplo A₁, en 50 ml de diclorometano, y se añade luego trietilamina (1,5 eq.; 22,5 mmol; 3,14 ml). Se añade luego lentamente *tert*-butil 4-(3-aminofenoxi)piperidin-1-carboxilato (Ejemplo B₁ 1,0 eq.; 15,0 mmol; 4,39 g) disuelto en 50 ml de diclorometano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se lava tres veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad. Se purifica el producto crudo por medio de cromatografía flash sobre sílice con un gradiente de heptano/EtOAc, para producir 8,06 g del producto esperado.

Yld = 94%

Los ejemplos que vienen a continuación ilustran una cantidad de ejemplos de conversión de la función amina del anillo de piperidina ring del compuesto obtenido en el Ejemplo C₁, o de compuestos similares.

Ejemplo T₁

45 *Desprotección de la función amina de 6-metil-N-[3-(4-piperidiniloxi)fenil]-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida*

(Ejemplo 2 de la tabla de compuestos)

Se disuelve el *tert*-butil 4-{3-[(6-metil-4'-trifluorometoxibifenil-2-carbonil)-amino]fenoxi}piperidin-1-carboxilato del Ejemplo C₁ (8,53 g; 14,95 g) en 140 ml de diclorometano, y se añade luego lentamente ácido trifluoroacético (16 ml). Se deja el medio de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos, y se evapora hasta sequedad. Se recoge el producto crudo en diclorometano y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad para producir 7,0 g del producto esperado en la forma de una espuma de color crema.

55 Yld = cuantitativo.

Ejemplo T₂

60 *Formación de las amidas N-[3-[(1-acetil-4-piperidinil)oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida*

(Ejemplo 4 de la tabla de compuestos)

65 Se disuelven N-[3-(Piperidin-4-iloxi)fenil]-6-metil-4'-trifluorometoxibifenil-2-carboxamida (70,6 mg; 0,15 mmol) y resina poliestirénica de *N*-metilmorfolina (3,6 eq.; 0,54 mmol) en 3,5 ml de THF. Se deja que la resina se dilate durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añade luego cloruro de acetoxiacetilo (1,2 eq.; 0,18 mmol; 24,6 mg). Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se añaden luego 3,0 eq. de resina poliestirénica

ES 2 330 023 T3

de Trisamina (0,45 mmol) y se agita el medio de reacción durante 3 horas más a temperatura ambiente. Después de la filtración, se evapora el filtrado y se purifica el producto crudo por medio de cromatografía flash sobre sílice (elución: gradiente de heptano hasta 100% de acetato de etilo) para producir 82,1 mg del producto esperado.

Yld = 96%

Masa: ES+ = 513,3.

Ejemplo T₃

Formación de los carbamatos metil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)][1,1'-bifenil]-2-il]-carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato

(Ejemplo 5 de la tabla de compuestos)

Se disuelven N-[3-(piperidin-4-iloxi)fenil]-6-metil-4'-trifluorometoxibifenil-2-carboxamida (612 mg; 1,3 mmol), 2-metoxietil cloroformato (1,4 eq.; 1,8 mmol; 252 mg), trietilamina (1,9 eq.; 2,5 mmol; 0,34 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 eq.; 0,13 mmol; 16 mg) en 33 ml de cloroformo. Se somete a reflujo el medio de reacción durante 6 horas y se lava luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad. Se purifica el producto crudo por medio de cromatografía flash sobre sílice con un gradiente de heptano/EtOAc para producir 540 mg del producto esperado en la forma de una espuma de color blanco.

TLC (1/2 heptano/EtOAc): R_f = 0,4

Yld = 73%

Ejemplo T₄

Formación de las sulfonamidas N-[3-[[1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)][1,1'-bifenil]-2-carboxamida

(Ejemplo 18 de la tabla de compuestos)

Se disuelven N-[3-(piperidin-4-iloxi)fenil]-6-metil-4'-trifluorometoxibifenil-2-carboxamida (94,1 mg; 0,2 mmol) y 3,6 eq. de resina poliestirénica de N-metilmorfolina (0,72 mmol) en 3,5 ml de THF y se deja que la resina se dilate durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añade cloruro de para-metoxibencenosulfonilo (1,2 eq.; 0,18 mmol; 24,6 mg) disuelto en 2,5 ml de THF, se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se añaden luego 3,0 eq. de resina poliestirénica de Trisamina (0,45 mmol) y se agita el medio de reacción durante 3 horas más a temperatura ambiente. Después de la filtración, se evapora el filtrado y se purifica el producto crudo por medio de cromatografía flash sobre sílice (elución: gradiente de heptanos hasta 100% de EtOAc) para producir 113 mg del producto esperado.

Yld = 88%

Masa: ES- = 639,3.

Ejemplo T₅

Formación de las ureas N-[(4-metoxifenil)metil]-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluoro-metoxi)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida

(Ejemplo 52 de la tabla de compuestos)

Se disuelve N-[3-(piperidin-4-iloxi)fenil]-6-metil-4'-trifluorometoxibifenil-2-carboxamida (94,1 mg; 0,2 mmol) en 5 ml de diclorometano, y se añade 4-metoxibencil isocianato (1,1 eq.; 31,4 ml). Se agita el medio de reacción durante 8 horas y se añade luego resina poliestirénica de Trisamina (0,3 eq.; 0,6 mmol). Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración, se evapora el filtrado y se purifica el producto crudo por medio de cromatografía flash sobre sílice (elución: gradiente de heptano hasta 100% de EtOAc) para producir 103,5 mg del producto esperado.

Yld = 82%

Masa: ES- = 632,4.

ES 2 330 023 T3

Ejemplo T₆

Formación de las aminas 6-metil-N-[3-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida

(Ejemplo 58 de la tabla de compuestos)

Se disuelve N-[3-(piperidin-4-iloxi)fenil]-6-metil-4'-trifluorometoxibifenil-2-carboxamida (94,1 mg; 0,2 mmol) en 1 ml de una mezcla 4/1 de THFBMA, y se añaden luego 4,5 ml de DMA. Se añaden benzaldehído (1,3 eq.; 0,26 mmol; 26,5 ml) y ácido acético (1,0 eq.; 0,2 mmol; 63,6 mg). Después de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 eq.; 0,3 mmol; 63,6 mg) y se agita el medio de reacción durante la noche. Se evapora el medio de reacción hasta sequedad, se recoge en diclorometano y se lava sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua (dos veces), y luego se evapora hasta sequedad. Se purifica el producto crudo por medio de cromatografía flash sobre sílice (elución: gradiente de heptano hasta 100% de EtOAc) para producir 75 mg del producto esperado.

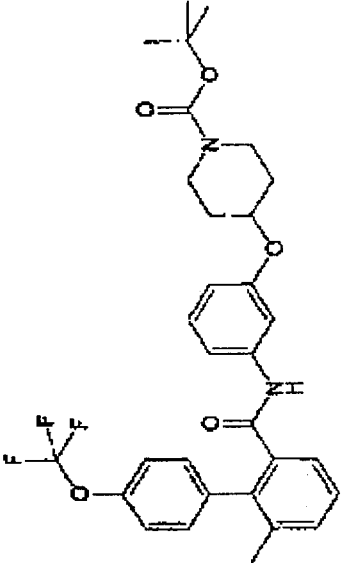
Yld = 67%

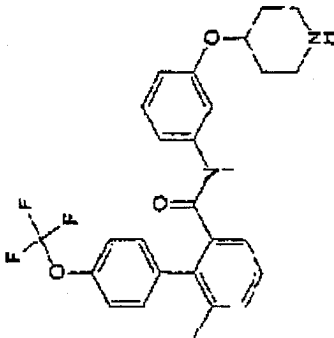
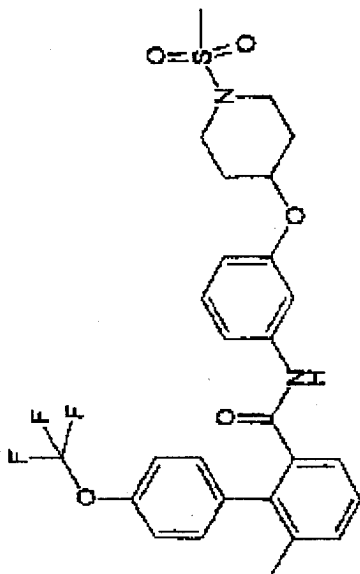
Masa: ES+ = 561,4.

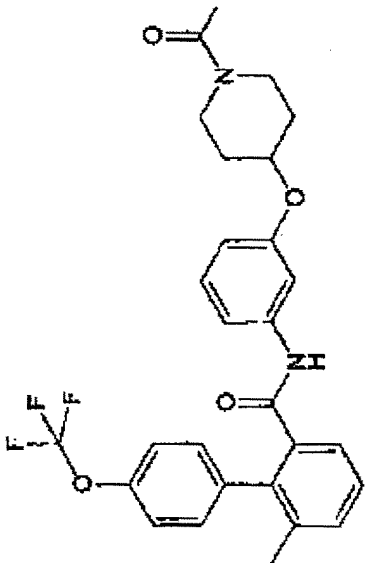
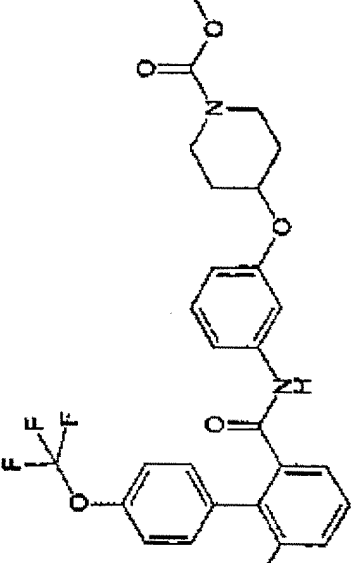
Los compuestos de los Ejemplos T₁ a T₆ anteriores, y también otros compuestos que corresponden a la fórmula general (I) de acuerdo con la invención y preparados de acuerdo a procedimientos similares, se recopilan en la siguiente tabla:

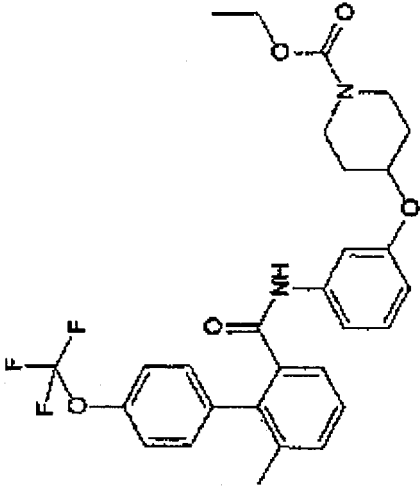
(Tabla pasa a página siguiente)

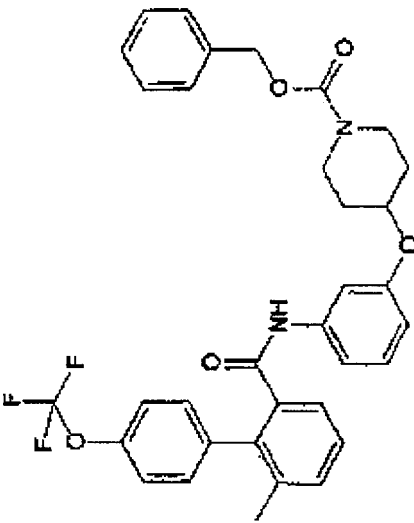
-- TABLA 1 --

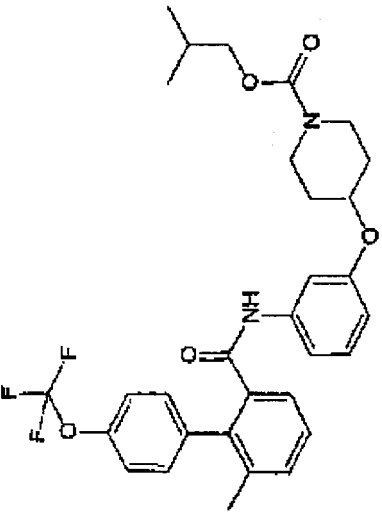
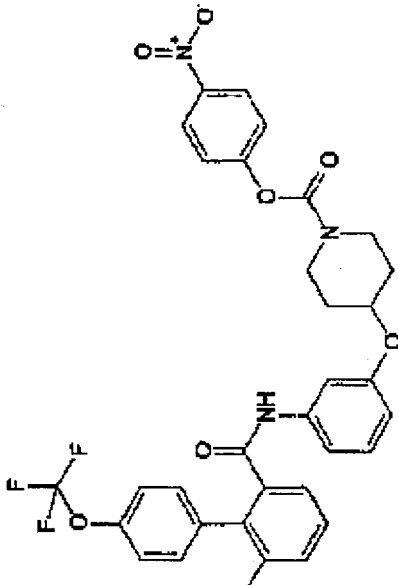
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
1				1,1 - dimetiletil 4- [3- [[[6- metil- 4'- (tri fluorometoxi) [1,1'- bifenil]- 2-il] carbonil] amino] fenoxi] - 1 - piperidin carboxilato

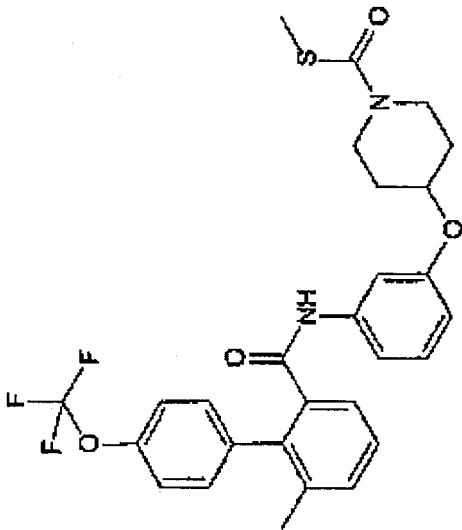
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
2		RMN ¹ H (300 MHz; Cloroformo-D): δ ppm: 1,8 (dd; J = 13,4; 3,6 Hz; 2 H); 2,0 (m; 2 H); 2,9 (m; 2 H); 3,2 (m; 2 H); 4,4 (s; 1 H); 5,2 (m; 2 H); 6,4 (d; J = 7,8 Hz; 1 H); 6,5 (dd; J = 8,0; 2,1 Hz; 1 H); 6,8 (s; 1 H); 6,9 (s, 1 H); 7,0 (t; J = 8,1 Hz); 7,3 (m; 1 H); 7,6 (dd; J = 6,8; 1,8 Hz; 1 H)	ES+ 471,3	6 - metil -N - [3 - (4 - piperidiniloxi) fenil] -4 - (trifluorometoxi) [1,1' bifenil] - 2 - carboxamida
3			ES- 547,2	6 - metil -N - [3 - [[1 - (metilsulfonil) -4 - piperidinil] oxil] fenil] -4' - (trifluorometoxi) [1,1' - bifenil] -2 - carboxamida

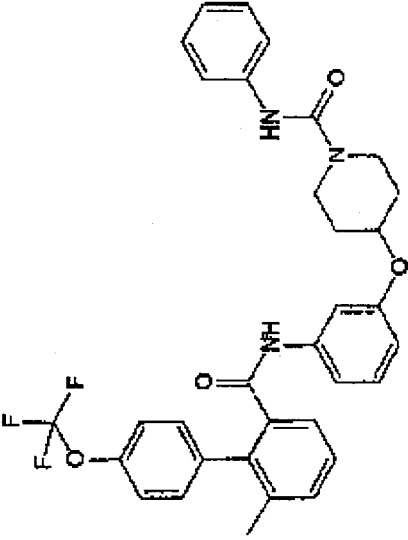
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
4			ES ⁺ 513,3	N-[3-[(1-acetil-4-piperidinil) oxi]fenil]-6-metil-4-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida
5		RMN ¹ H (300 MHz; Cloroformo-D): δ ppm: 1,8 (m; 4 H); 2,2 (s; 3 H); 3,4 (m; 2 H); 3,7 (m; 2 H); 3,7 (m; 3 H); 4,4 (m; 1 H); 6,4 (d; J = 7,6 Hz; 1 H); 6,6 (dd; J = 8,0; 2,1 Hz; 1 H); 6,9 (s, 1 H); 7,1 (m; 2 H); 7,3 (m; 6 H); 7,6 (dd; J = 6,7; 2,1 Hz; 1 H)		metil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il] carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato

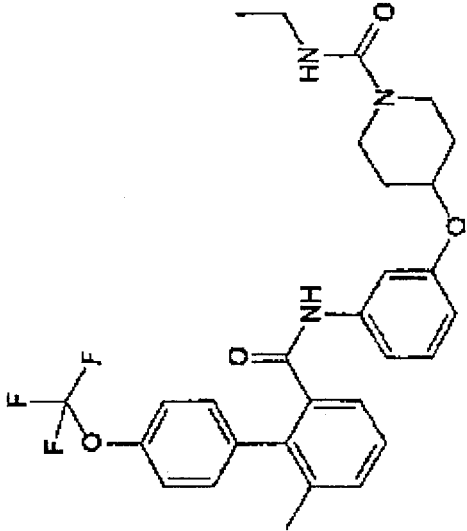
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
6		RMN ¹H (300 MHz; DMSO - D6); δ ppm: 1,2 (t; J = 7,1 Hz; 3 H); 1,5 (m; 2 H); 1,8 (m; 2 H); 2,1 (s; 3 H); 3,3 (m; 2 H); 3,6 (m; 2 H); 4,0 (q; J = 7,1 Hz; 2 H); 4,4 (m; 1 H); 6,6 (dd; J = 8,0; 2,3 Hz; 1 H); 6,9 (d; J = 8,0 Hz; 1 H); 7,1 (m; 2 H); 7,4 (m; 7 H); 10,0 (s; 1 H)	ES+ 543,4	etil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil]-2-il] carbonil] amino] fenoxi]-1-piperidin carboxilato.

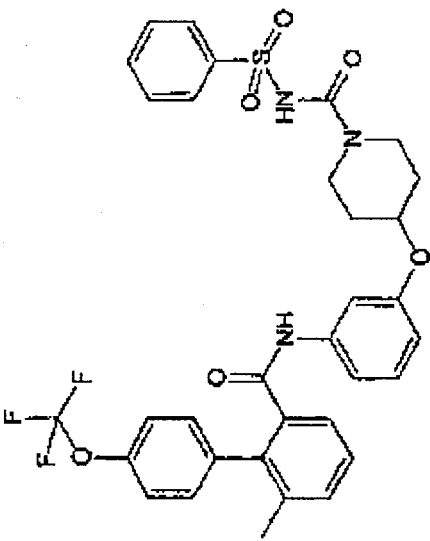
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
7		RMN ¹H (300 MHz; DMSO – D6); δ ppm: 1,5 (m; 2H) 1,8 (m; 2H); 2,1 (s; 3H); 3,3 (m; 2H); 3,7 (m; 2H); 4,4 (m; 1H); 5,1 (s; 2H); 6,6(m; 1H); 6,9 (d; J=7,6 Hz; 1H); 7,1 (m; 2H); 7,4 (m; 12H); 10,0 (s; 1H)	ES+ 605,4	fenilmetil 4 -[3 -[[[6 -metil -4' - (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxilato.

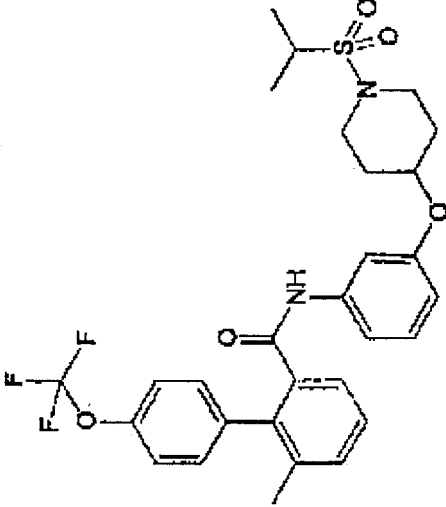
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
8		RMN ¹ H (300 MHz; DMSO – D6); δ ppm: 0,9 (m; 6H) 1,5 (m; 2H); 1,9 (m; 3H); 2,1 (s; 3H); 3,3 (m; 2H); 3,6 (s; 2H); 3,8 (d; J = 6,7 Hz; 2H) 4,4 (m; 1H); 4,4(m; 1H); 6,6(m; 1H); 6,9(m; 1H); 7,1 (m; 2H); 7,4 (m; 7H); 10,0 (s; 1H)	ES+ 571,4	2 - metilpropil 4 - [3 - [[[6 - metil - 4' - (trifluorometoxi) [1,1' - bifenil] - 2 - il] carbonil] amino] fenoxi] - 1 - piperidin carboxilato.
9		RMN ¹ H (300 MHz; DMSO – D6); δ ppm: 1,7 (m; 2H); 2,0 (m; 2H); 2,1 (s; 3H); 3,3 (m; 2H); 3,8 (m; J=45,2 Hz; 2H); 4,5 (m; 1H); 6,7 (m; 1H); 6,9 (m; 1H); 7,1 (m; 2H); 7,4 (m; 9H); 8,3 (m; 2H); 10,0 (s; 1H)	ES+ 634,4	4 - nitrofenil 4 - [3 - [[[6 - metil - 4' - (trifluorometoxi) [1,1' - bifenil] - 2 - il] carbonil] amino] fenoxi] - 1 - piperidin carboxilato.

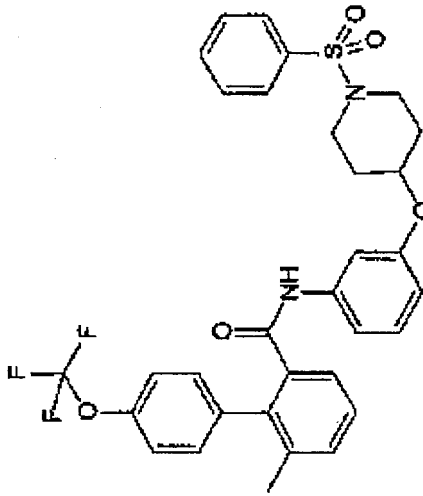
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
10			ES+ 545,3	S - metil 4 - [3 - [[[6 - metil - 4' - (trifluorometoxi) [1,1' - bifenil] - 2 - il] carbonil] amino] fenoxi] - 1 - piperidin carbotioato.

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
11		RMN ¹H (300 MHz; DMSO – D6); δ ppm: 1,6 (m; 2H) 1,9 (m; 2H); 2,1 (s; 3H); 3,3 (m; J=3,6 Hz; 2H); 3,7 (m; 2H); 4,4 (m; 1H); 6,7 (m; 1H); 6,9(m; 2H); 7,2 (m; 4H); 7,4 (m; 9H); 8,5(s; 1H); 10,0 (s; 1H)	AP+ 590,4	4 - [3 - [[[6 - metil -4' - (trifluorometoxi) [1,1' -bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -N- fenil -1- piperidin carboxamida

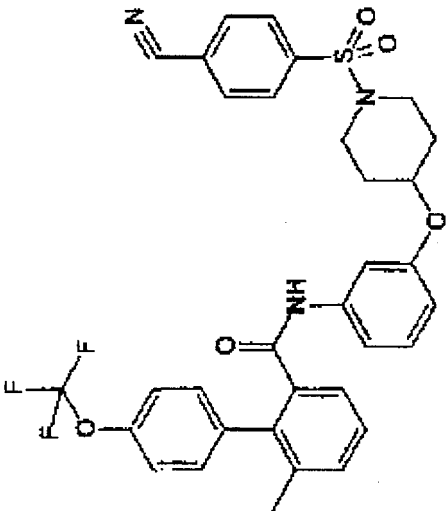
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
12		RMN ¹H (300 MHz; DMSO - D₆); δ ppm: 1,0 (t; J=7,1 Hz; 3H); 1,4 (m; 2H) 1,8 (m; 2H); 2,1 (s; 3H); 3,0 (m; 4H); 3,6 (m; 2H); 4,4 (m; 1H); 6,5 (m; 1H); 6,6 (d; J=8,4 Hz; 2H); 7,1 (m; 3H); 7,4 (m; 7H); 10,0 (s; 1H)	AP+ 542,4	N -etil 4- [3 - [[[6 -metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxamida.

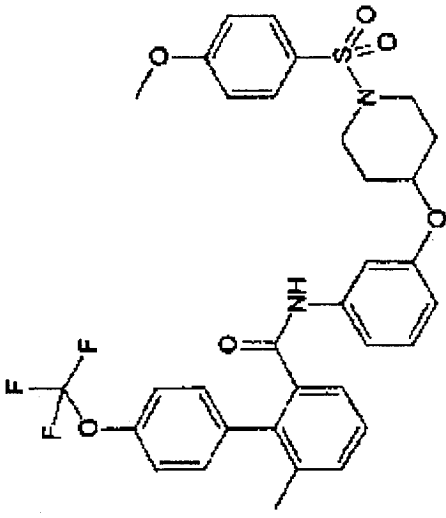
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
13		RMN ¹H (300 MHz; DMSO – D6); δ ppm: 1,4 (m; 2H) 1,8 (m; 2H); 2,1 (s; 3H); 3,1 (m; 2H); 3,6 (m; 2H); 4,4 (m; 1H); 6,6 (m; 1H); 7,0 (m; 3H); 7,4 (m; 10H); 7,8 (m; 2H); 10,0 (s; 1H); 11,1 (m; 1H)	ES+ 654,2	4- [3 - [[[6 -metil -4' - (trifluorometoxi) [1,1' -bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -N-(fenilsulfonil) -1- piperidin carboxamida.

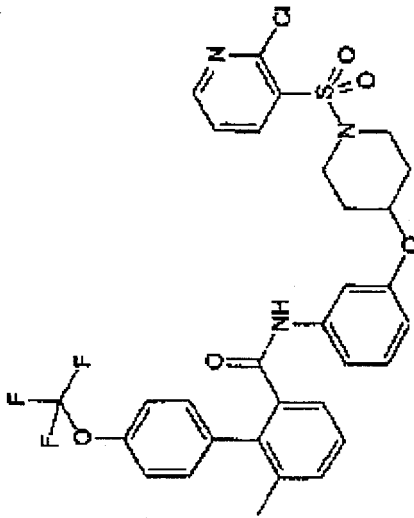
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
14			ES+ 654,2	6 - metil -N -[3- [[[1 -[(1 -metil- etil) sulfonil] -4 -piperidinil] oxi] fenil] -4' - (trifluorometoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

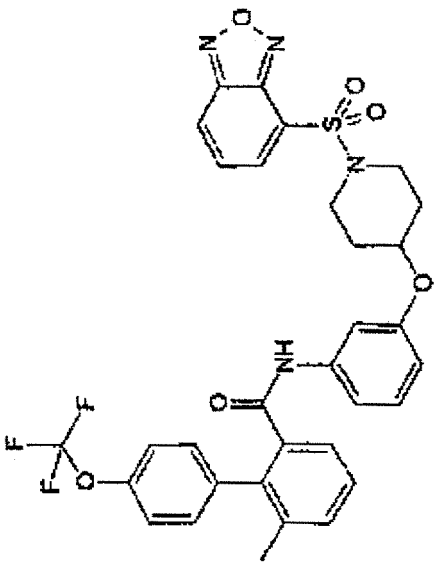
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
15			ES+ 611,3	6 -metil -N - [3- [[1 -(fenilsulfonil) -4 - piperidinil] oxi] fenil] -4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

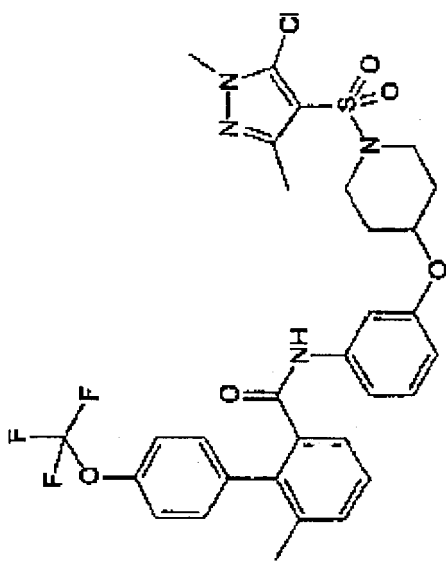
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
16			ES+ 625,3	6 - metil -N -[3- [[1 -[(fenilmetil) sulfonil] -4 -piperidinil] oxil] fenil] -4'- (trifluorometoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

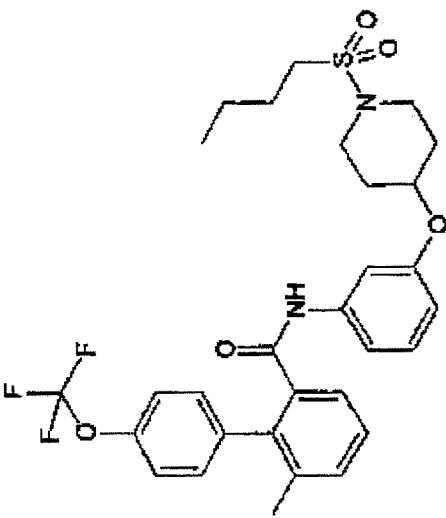
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
17			ES+ 634,3	N - [3- [[1- [(4- ciano fenil) sulfonyl] -4 - piperidinil] oxi] fenil] -4' - (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

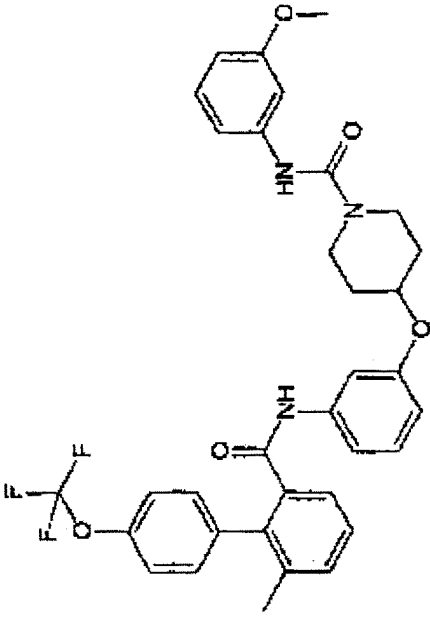
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
18			ES+ 639,3	N - [3- [[1-[(4- metoxi fenil) sulfonil] -4 -piperidinil] oxi] fenil] -6-metil -4' -(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-carboxamida

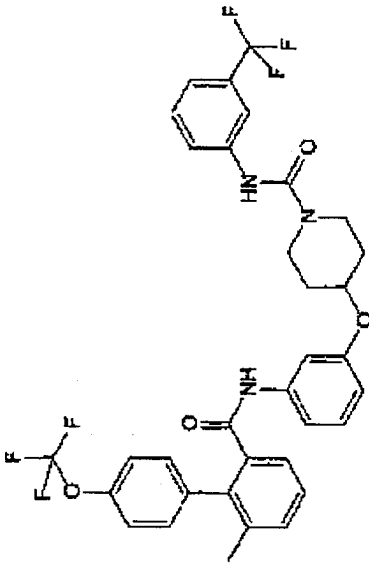
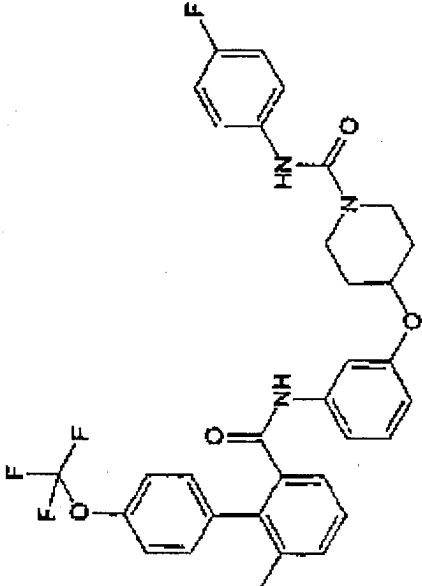
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
19			ES- 644,3 / 646,3 1 Cl	N - [3- [[[1-[(2- cloro-3-3piridinil) sulfonil] -4 -piperidinil] oxi] fenil] -6- metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1' - bifenil] -2- carboxamida

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
20			ES-651,2	N - [3- [[1-(2, 1, 3-benzoxadiazol-4-il-sulfoni) -4 -piperidini] oxil] fenil] -6-metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

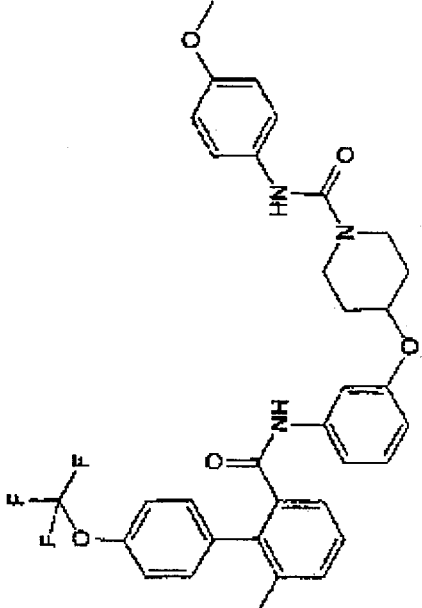
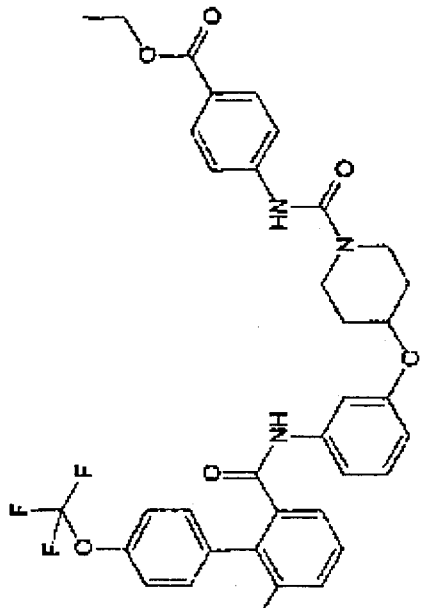
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
21			ES- 663,3 / 665,3 1 Cl	N - [3- [[1- [(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il) sulfonil] -4 -piperidinil] oxi] fenil] -6-metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

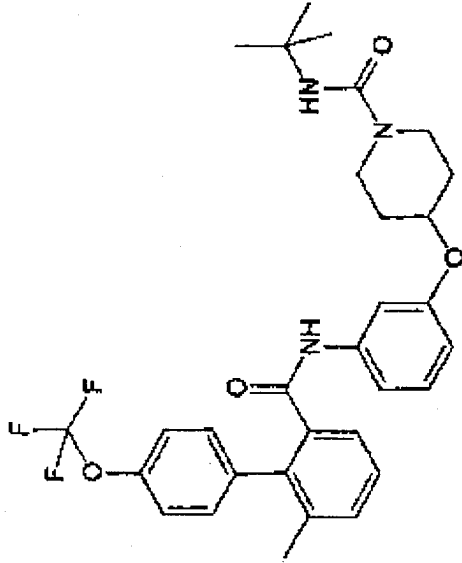
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
22			ES+ 591,4	N - [3- [[1-(butilsulfonil] -4 -piperidinil] oxi] fenil] -6-metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

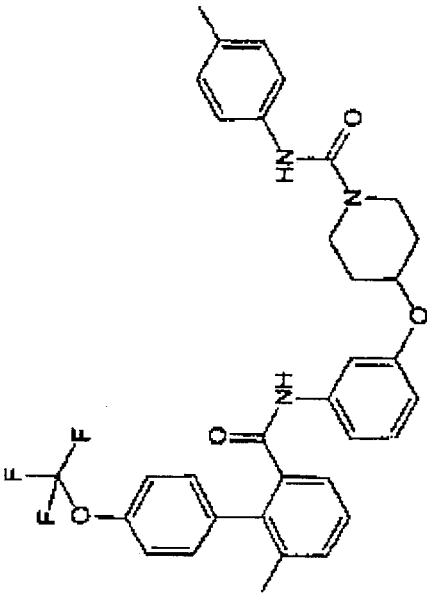
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
23			ES+ 620,3	N - (3- metoxi fenil) -4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2-il]-carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxamida

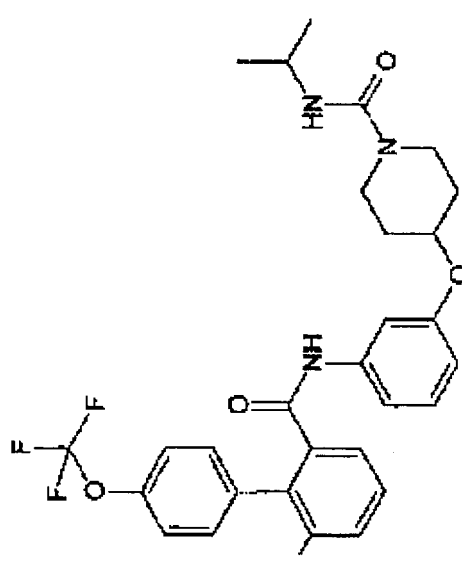
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
24			ES+ 658,3	4 [3- [[[6-metil-4'-(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -N- [3-(trifluorometil) fenil]-1-piperidin carboxamida
25			ES+ 606,3	N - (4- fluoro fenil) -4- [3- [[[6-metil-4'-(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]-carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxamida

36

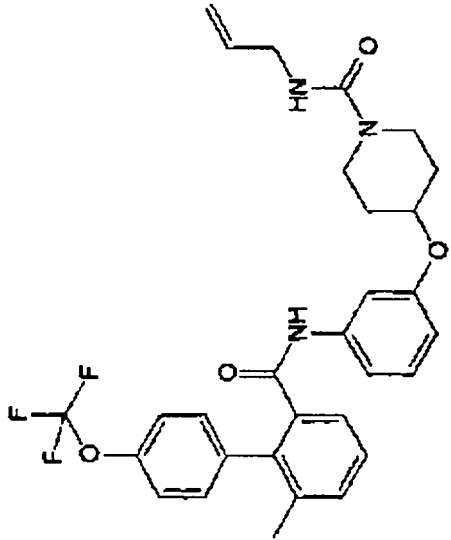
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
26			ES- 618,3	N - (4- metoxi fenil) -4- [3-[[[6-metil-4'-(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]-carbonil] amino] fenoxi]-1-piperidin carboxamida
27			ES- 660,3	etil 4- [[4-[3- [[6- metil-4'-(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]-carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidinil] carbonil] amino] -benzoato

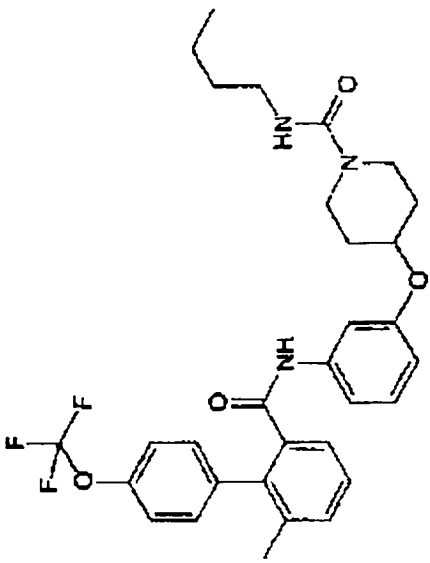
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
28			ES+ 570,3	N - (1,1-dimetilet) -4- [3- [[[6-metil-4'-(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]-carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxamida

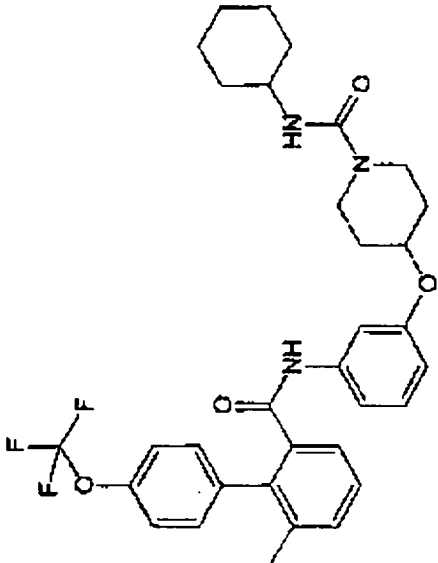
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
29			ES- 602,3	N - (4- metil fenil) -4- [3- [[[6-metil-4' - (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]- carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxamida

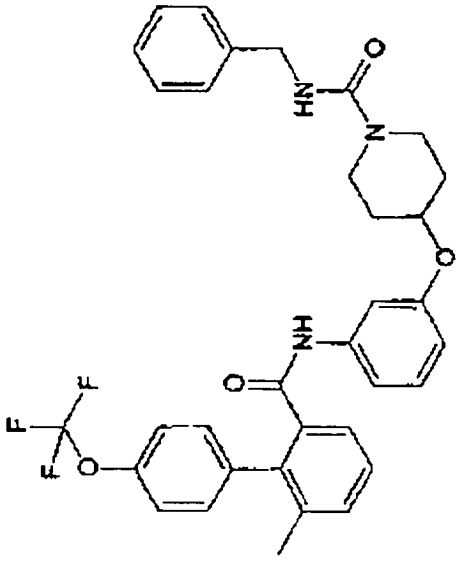
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
30			ES-554,3	N - (1 - metil etil) -4- [3- [[[6-metil-4'-(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]-carbonil] amino] fenoxi]-1-piperidin carboxamida

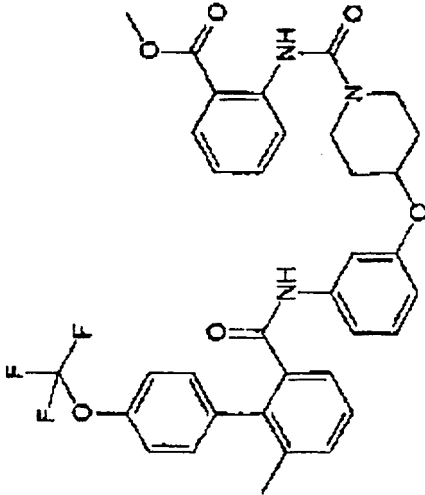
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
31			ES- 598,3	etil N - [[4- [3- [[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] - 1-piperidinil] carbonil] glicinato

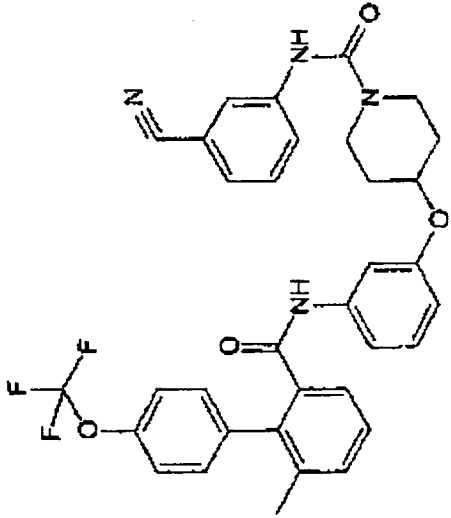
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
32			ES-552,3	4- [3- [[[6- metil-4' - (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi} -N-2-propenil -1-piperidin carboxamida

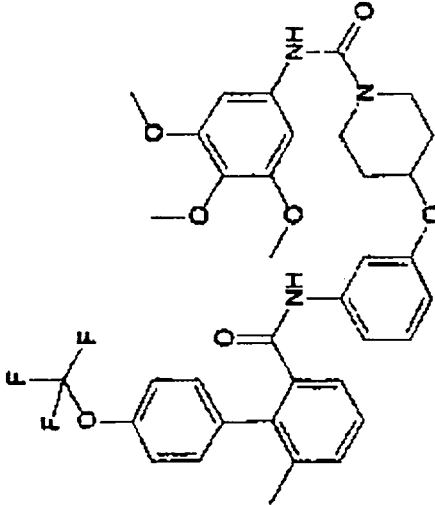
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
33			ES- 568,3	N - butil -4- [3- [[[6- metil-4' - (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxamida

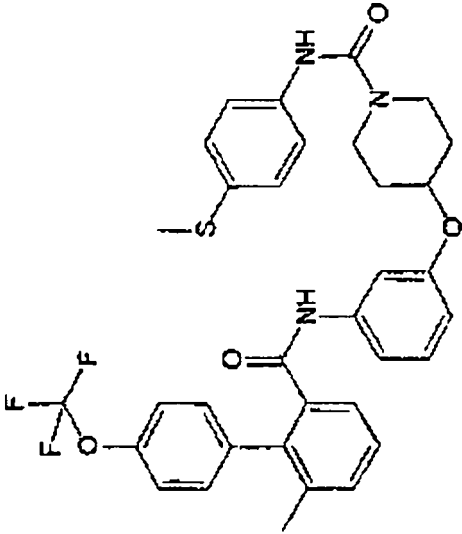
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
34			ES-594,3	N - ciclohexil -4- [3- [[[6- metil-4'-(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]- carbonil] amino] fenoxi] -1 -piperidin carboxamida

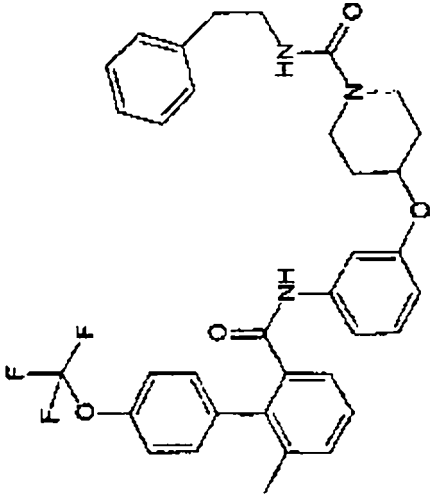
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
35			ES-602,3	4- [3- [[[6- metil-4' - (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]- carbonil] amino] fenoxi] -N- (fenilmetil) -1-piperidin carboxamida

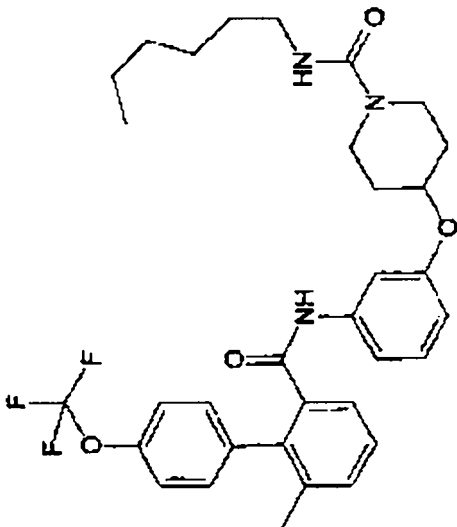
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
36			ES- 646,3	metil 2- [[[4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidinil]-amino] benzoato

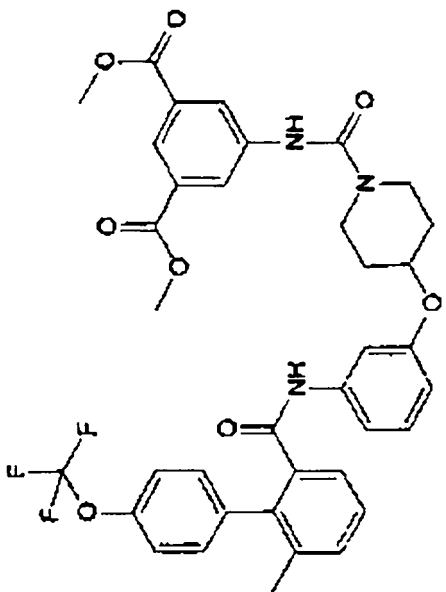
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
37			ES- 613,3	N - (3- ciano fenil) -4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]- carbonil] amino] fenoxi]- 1-piperidin carboxamida

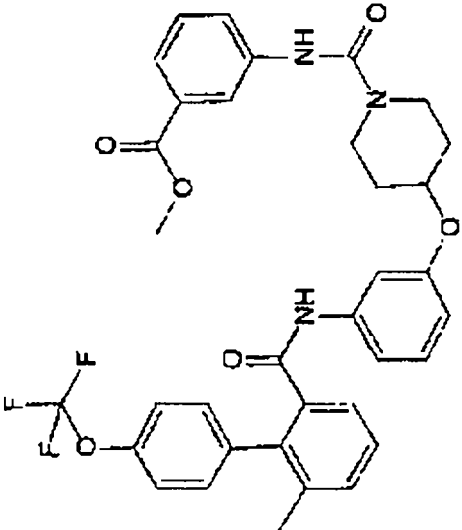
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
38			ES- 678,4	4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -N- (3,4,5-trimetoxifenil) -1- piperidin carboxamida

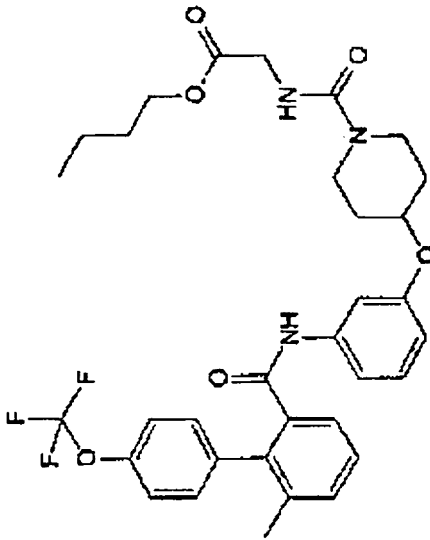
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
39			ES-634,3	N - [4-(metiltio)fenil] -4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]-carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxamida

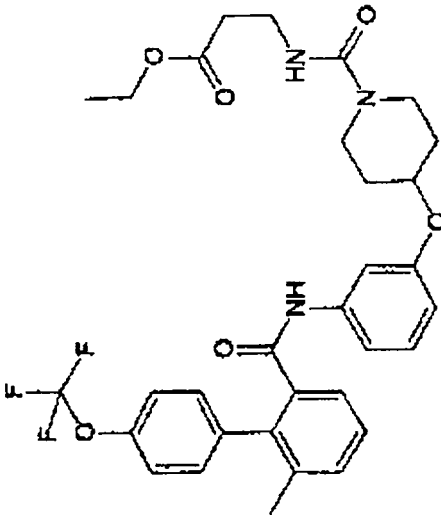
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
40			ES-616,3	4- [3- [[[6- metil-4' - (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il] -carbonyl] amino] fenoxi] - N - (2- feniletil) -1-piperidin carboxamida

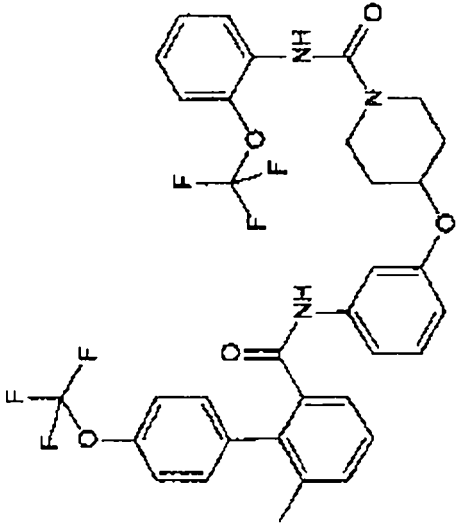
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
41			ES- 596,4	N - hexil-4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxamida

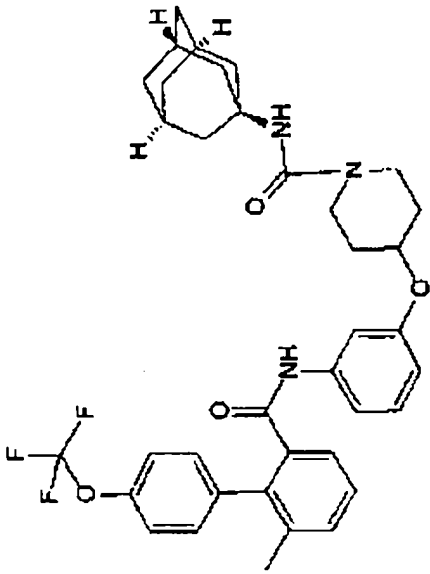
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
42			ES- 704,3	Dimetil 5- [[[4- [3- [[[6- metil-4' - (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]- carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidinil] carbonil] amino] -1,3- benceno dicarboxilato

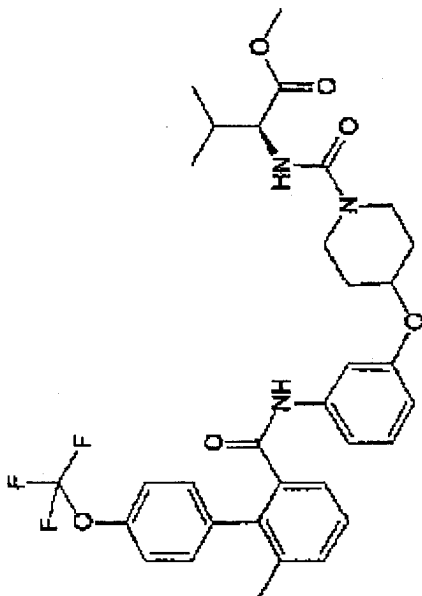
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
43			ES-646,3	Metil 3-[[[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil]-2-il]-carbonil]amino] fenoxi]-1-piperidinil] carbonil]-amino] benzoato

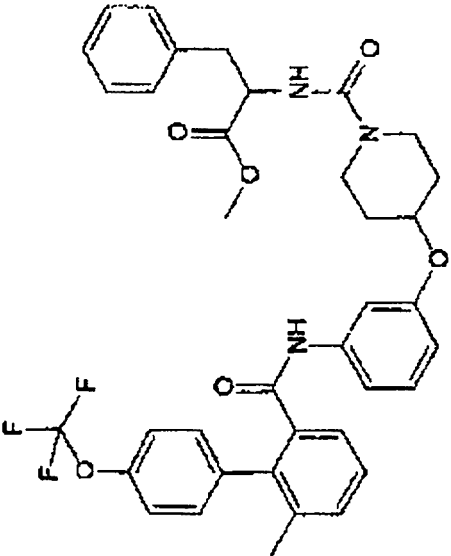
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
44			ES- 626,3	butil N - [[4- [3- [[[[6-metil-4' - (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidinil] carbonil] glicinato

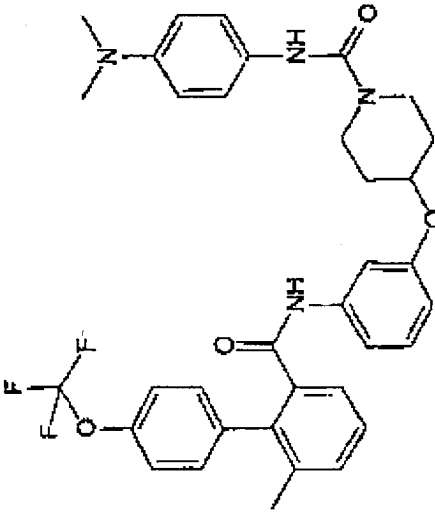
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
46			ES-612,3	etil N - [[4-[3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidinil] carbonil]-β-alaninato

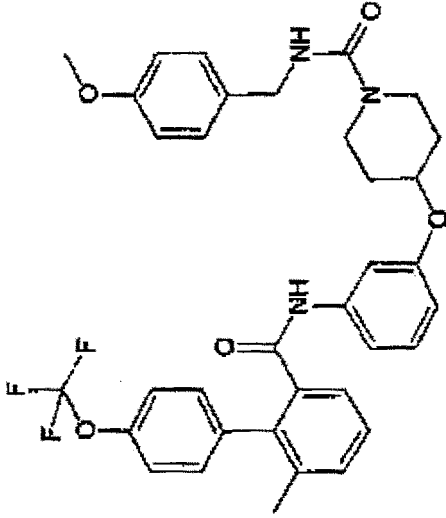
Nº.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
47			ES- 672,3	4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-il] -amino] fenoxi] -N- [2-(trifluoro metoxi) fenil]-1- piperidin carboxamida

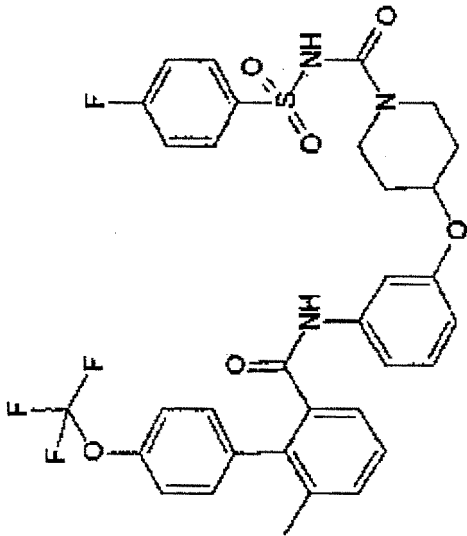
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
48			ES- 646,4	4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -N-triciclo (3.3.1.1~3.7~) dec-1-il-1-piperidin carboxamida

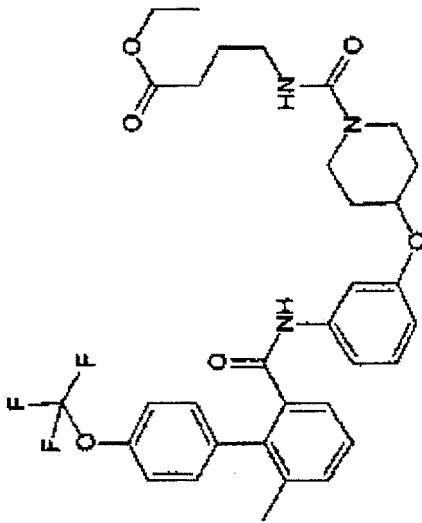
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
49			ES- 626,3	metil N-[[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidinil] carbonil]-L-valinato

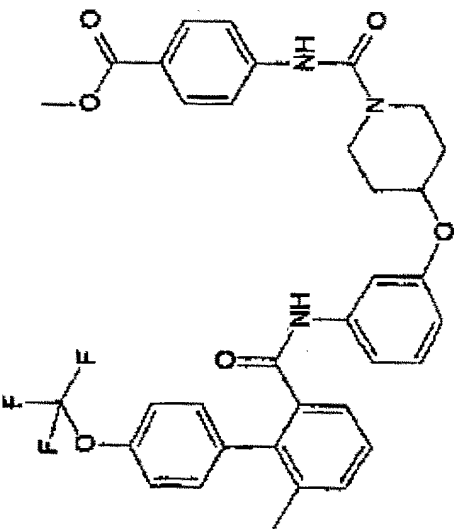
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
50			ES-674,3	metil N-[[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]-amino]fenoxi]-1-piperidinil]carbonil]-fenilalaninato

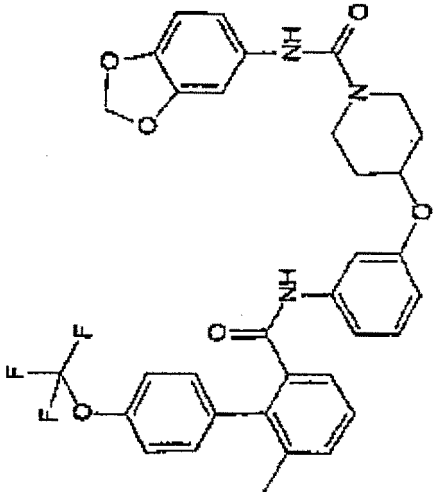
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
51			ES+ 633,4	N- [4- (dimetilamino) fenil]-4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1'- bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] - 1-piperidin carboxamida

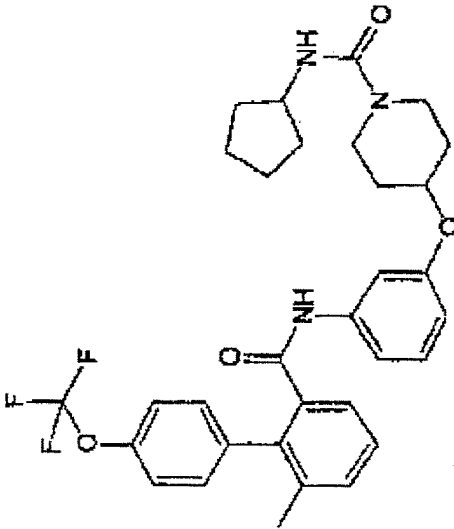
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
52			ES-632,4	N- [(4- metoxifenil) metil]-4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil]-2-il] -carbonil] amino] fenoxi]-1- piperidin carboxamida

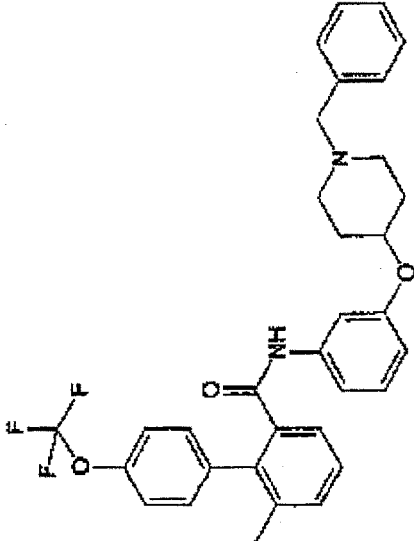
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
53			ES- 670,3	N- [(4-fluorofenil) sulfonil]-4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-il]-carbonil] amino] fenoxi]-1- piperidin carboxamida

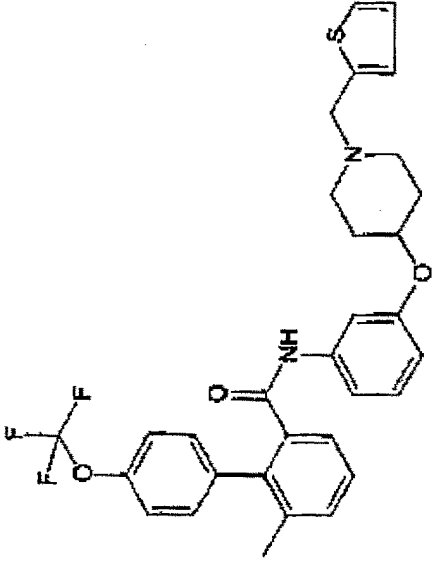
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
54			ES- 626,3	etil 4- [[[4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -1 -piperidinil] carbonil]- amino] butanoato

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
55			ES- 646,3	metil 4- [[[4- [3- [[[6- metil- 4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]- carbonil] amino] fenoxi]-1-piperidinil] carbonil] -amino] benzoato

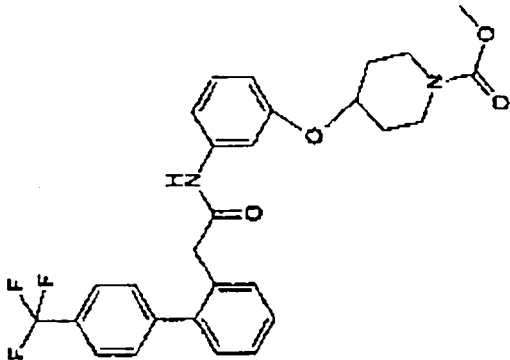
0.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
56			ES- 632,3	N- 1,3-benzodioxol-5-il-4- [3- [[[6-metil-4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il]-carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxamida

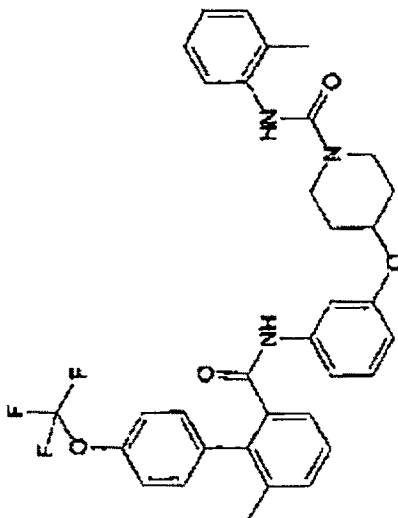
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
57			ES- 580,3	N- ciclopentil- 4- [3- [[[6- metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'- bifenil] -2-il]- carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxamida

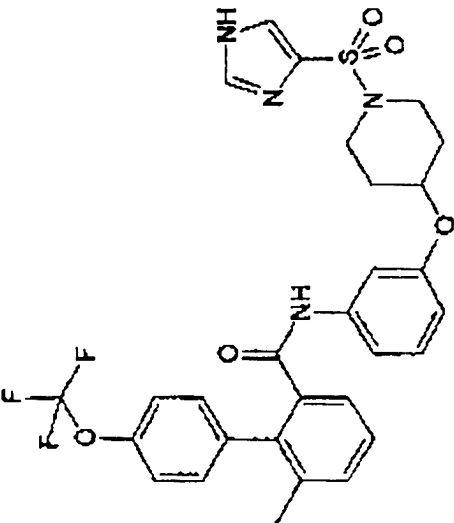
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
58			ES+ 561,4	[1,1'-bifenil]-6-metil-N-[3-[[1-(fenil metil)-4-piperidil] oxi] fenil]-4'-(trifluorometoxi)-2-carboxamida

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
59			ES+ 567,4	[1,1'-bifenil] -6- metil-N- [3- [[1- (2- tienil metil) -4- piperidinil] oxi] fenil]- 4'-(trifluorometoxi) -2-carboxamida

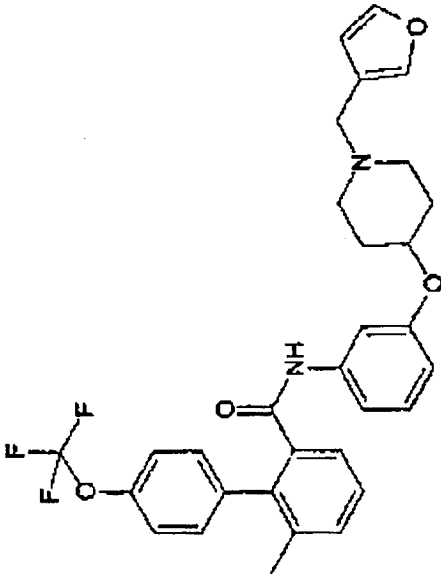
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
60			ES+ 601,4	N- [3- [[1- (2-benzofuranilmetil) -4- piperidinil] oxi] fenil] -6- metil- 4'- (trifluorometoxi)- [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

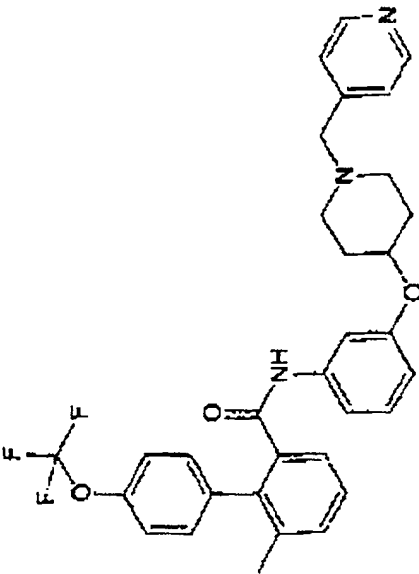
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
61		RMN ¹ H (300 MHz; Cloroformo-D): δ ppm: 1,3 (m; 6 H); 3,5 (m; 7 H); 4,4 (m; 1 H); 6,7 (m; 3 H); 7,4 (m; 10 H)	ES- 511,2	metil 4- [3- [[[4'- (trifluorometil)- [1,1'-bifenil] -2-il] acetil] amino] fenoxi]-1-piperidin carboxilato

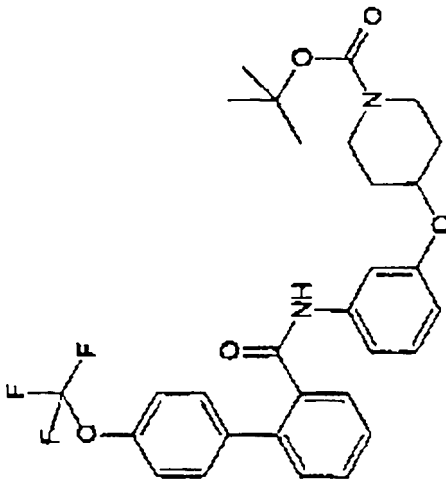
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
62			ES- 602,3	N- (2-metilfenil) -4- [3- [[[6- metil-4'- (trifluorometoxi)- [1,1'- bifenil] -2-il] carbonil] amino] fenoxi]-1-piperidin carboxamida

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
63			ES+ 601,2	N- [3- [[1- (1 <i>H</i> -imidazol-4-ilsulfoni)-4-piperidinil] oxil] fenil] -6- metil -4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

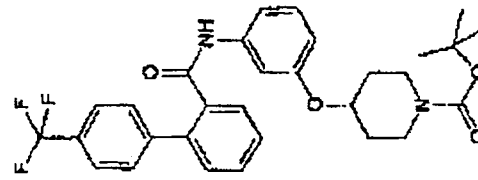
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
64			ES+ 513,3	6- metil -N- [3- [(1- propil-4- piperidinil)- oxi]fenil] -4' - (trifluoro metoxi) [1,1' - bifenil] -2- carboxamida

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
65			ES+ 551,3	N- [3- [[1- (3-furanilmetil)-4-piperidinil]-oxi] fenil] -6-metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

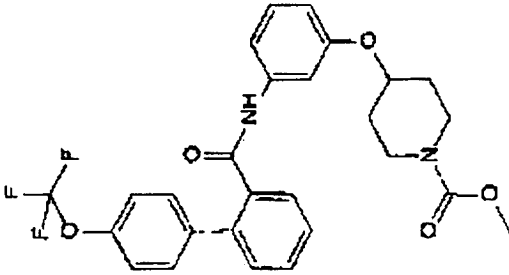
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
66			ES+ 562,3	6- metil -N- [3- [[1-(4-piridinilmetil)-4-piperidinil] oxi] fenil] -4' - (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

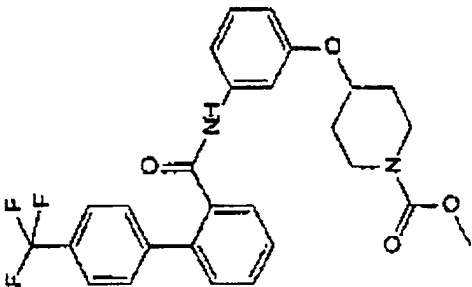
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
67			ES+ 557,3	1,1- dimetilel 4- [3- [[[4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxilato

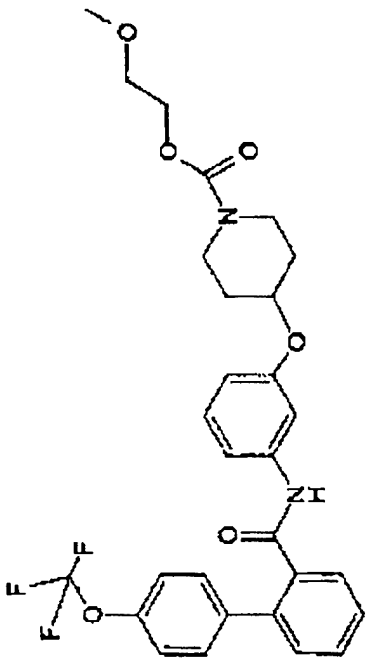
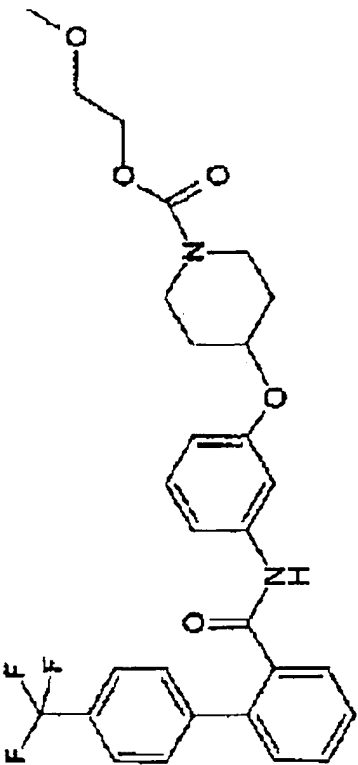
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
68			ES+ 457,2	N- [3- (4-piperidiloxi) fenil] -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

No.	69
ESTRUCTURAS	
RMN	
MASA	ES-539,3
NOMENCLATURA	1,1-dimetiletil 4- [3- [[[4'- (trifluoro metil) [1,1'-bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxilato

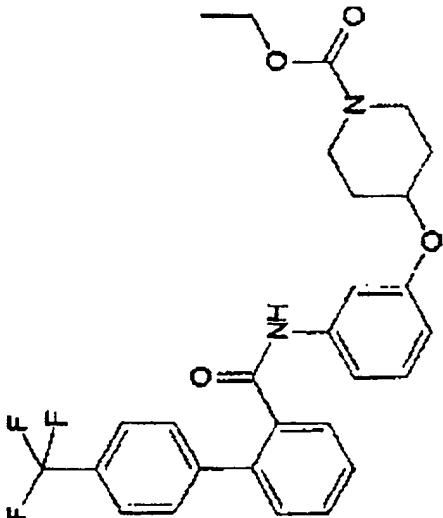
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
70			ES+ 441,3	N- [3- (4-piperidiniloxi] fenil] -4'- (trifluoro metil) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

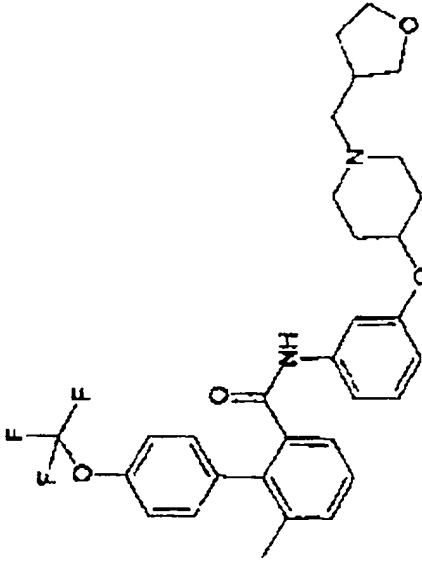
No.	71
ESTRUCTURAS	
RMN	
MASA	ES+ 515,2
NOMENCLATURA	metil 4- [3- [[[4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxilato

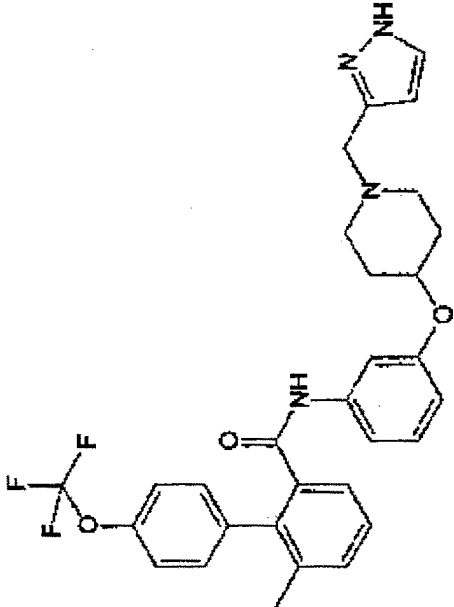
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
72			ES+ 499,2	metil 4- [3- [[[4'- (trifluoro metil) [1,1'-bifenil] - 2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxilato
73				

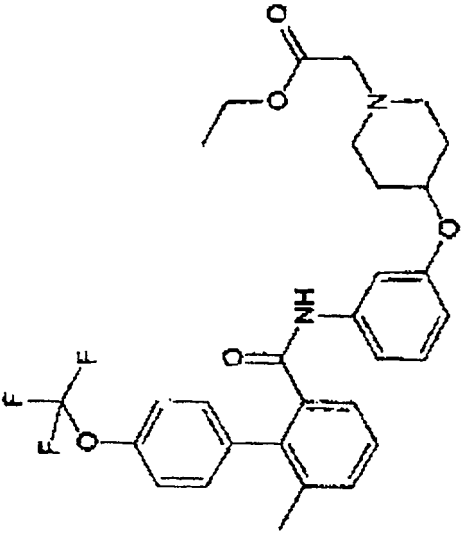
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
74			ES+ 559,2	2-metoxietil 4- [3- [[[4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxilato
75			ES+ 543,2	2-metoxietil 4- [3- [[[4'- (trifluoro metil) [1,1'-bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxilato

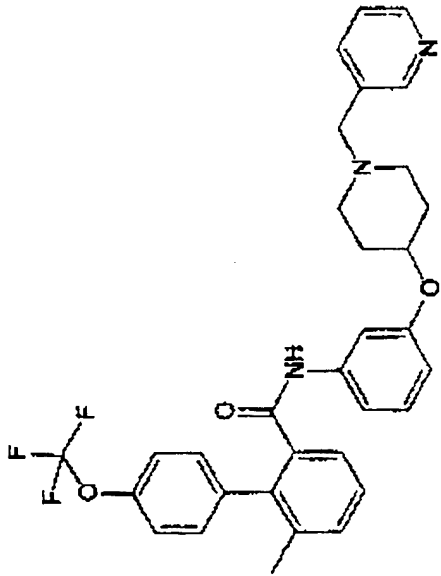
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
76			ES+ 529,2	etil 4- [3- [[4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxilato

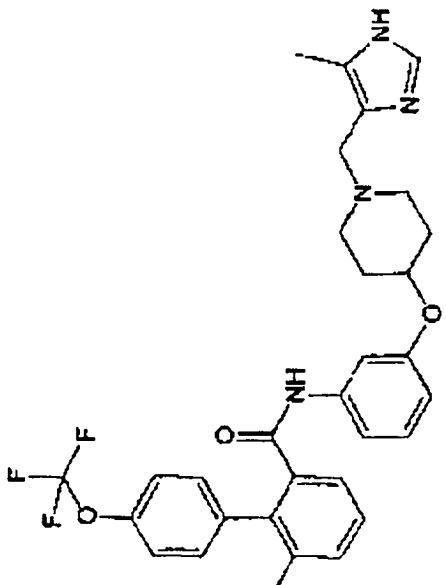
No.	77
ESTRUCTURAS	
RMN	
MASA	ES+ 513,2
NOMENCLATURA	etil 4- [3- [[[4'- (trifluoro metil) [1,1'- bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] - 1- piperidin carboxilato

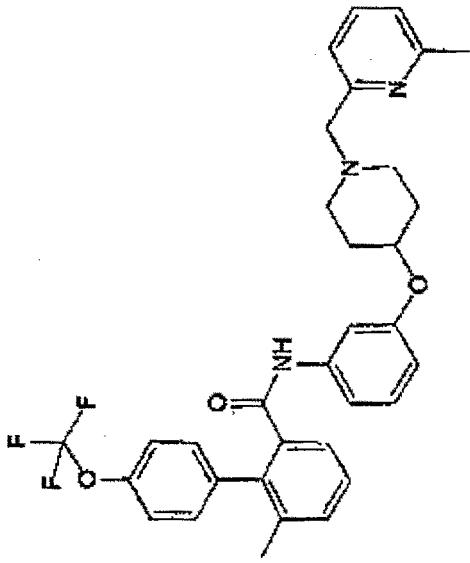
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
78			ES+ 555,3	6 - metil -N - [3- [[1 - [(2,2,2-trifluoro-3-furanil) -metil] -4 -piperidinil] oxi] fenil] -4'- (trifluorometoxi) [1,1' -bifenil] -2-carboxamida

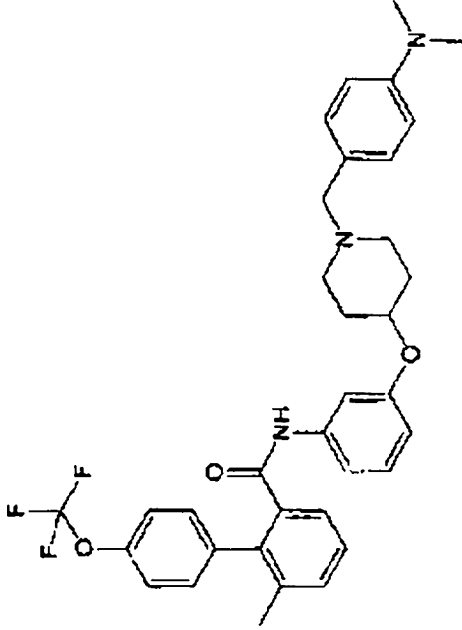
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
79			ES+ 551,3	6 - metil -N - [3- [[1 - (1H-pirazol-3-ilmetil) -4 -piperidinil] oxi] fenil] -4' - (trifluorometoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

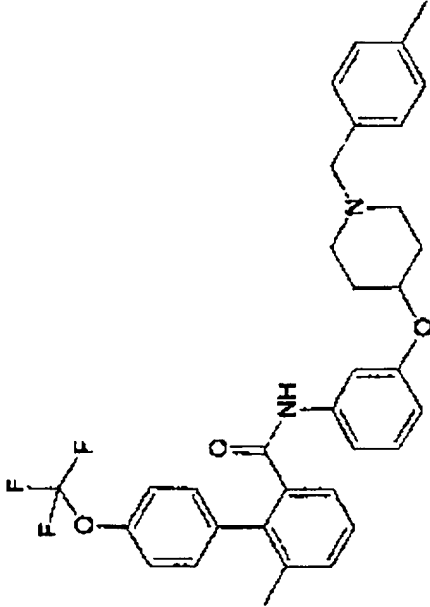
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
80			ES+ 557,3	etil 4- [3- [[[6- metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi]-1-piperidin acetato

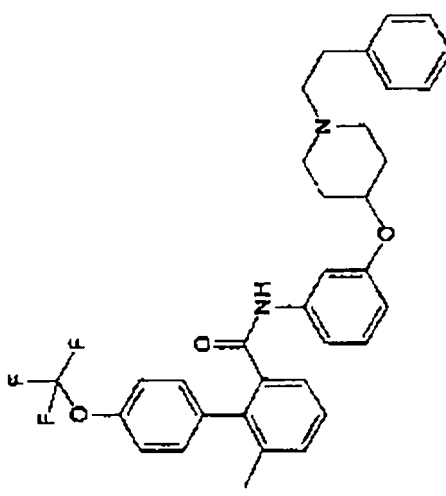
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
81			ES+ 562,3	6 - metil -N - [3- [[1 - (3-piridinil metil) -4 -piperidinil] oxi] fenil] -4'- (trifluorometoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

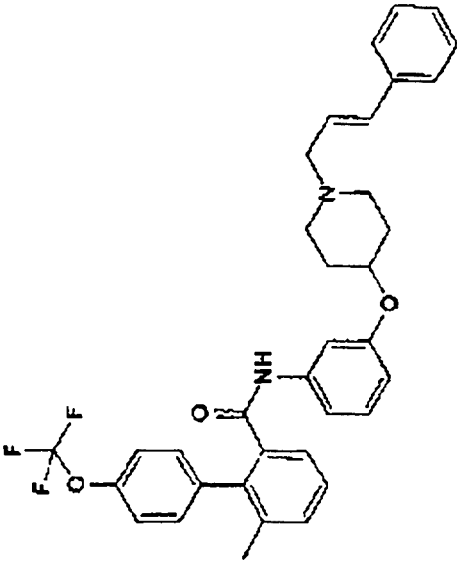
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
82			ES+ 565,3	6 - metil - N - [3 - [[1 - [(5 - metil - 1H - imidazol - 4 - il) metil] - 4 - (4 - { [2 - (2,2,2 - trifluorometoxi) [1,1' - bifenil] - 2 - carboxamida

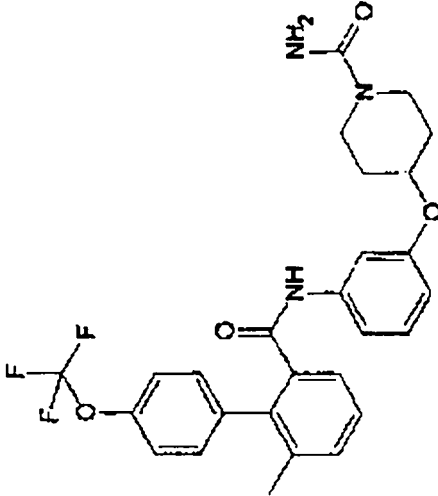
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
83			ES+ 576,3	6-metil-N - [3- [[1 - [(6-metil-2-piridinil) - metil] -4 -piperidinil] oxi] fenil] -4'- (trifluorometoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

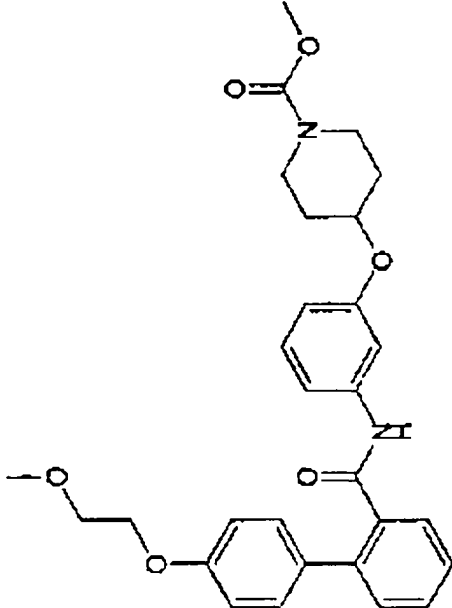
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
84			ES+ 604,4	N- [3- [[1- [[4-(dimetilamino) fenil] metil] -4-piperidinil] -oxi] fenil] -6-metil -4'-(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

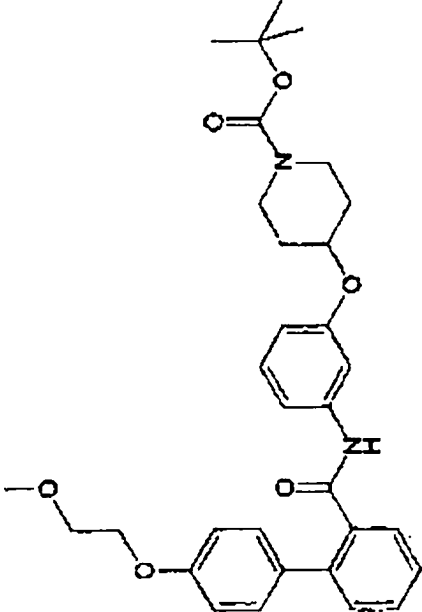
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
85			ES+ 575,4	6 - metil -N - [3- [[1 - [(4-metilfenil)-metil] -4 -piperidinil] oxi] fenil] -4'-(trifluorometoxi) [1,1' -bifenil] -2-carboxamida

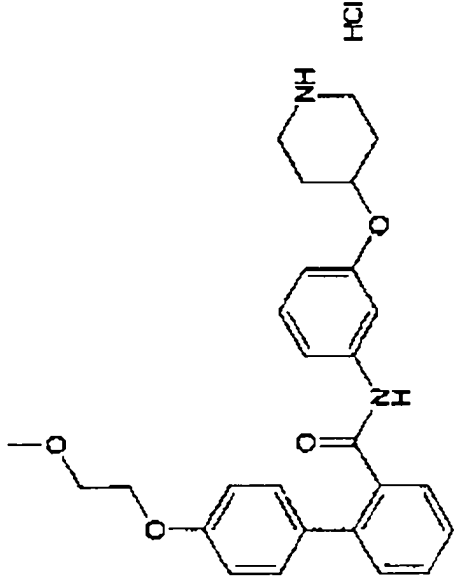
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
86			ES+ 575,3	6 - metil -N - [3- [[1 - (2-feniletil) -4 - piperidinil] oxi] fenil] -4'-(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
87			ES+ 587,3	6 - metil - N - [3 - [[1 - [(2E) - 3 - fenil - 2 - propenil] - 4 - piperidinil] oxi] fenil] - 4' - (trifluorometoxi) [1,1' - bifenil] - 2 - carboxamida

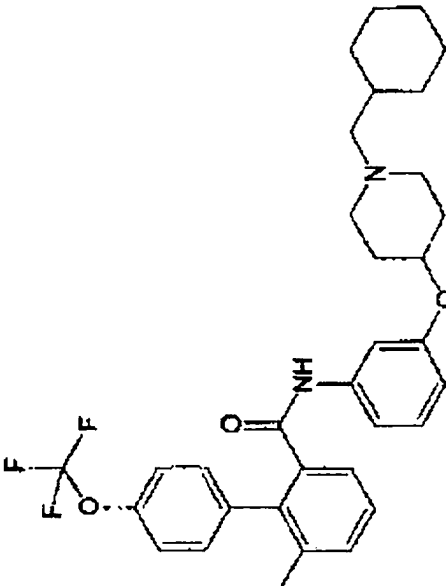
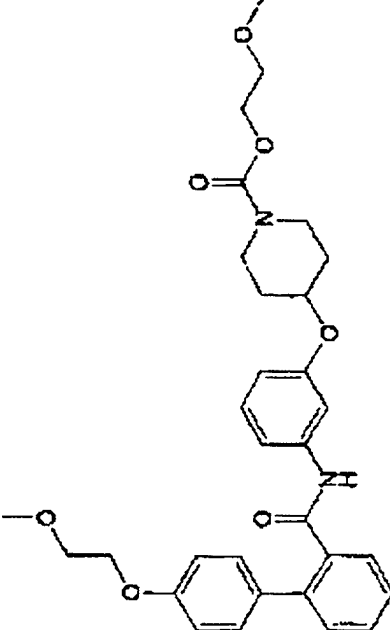
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
88		RMN ¹ H (300 MHz; DMSO-D6); δ ppm: 1,4 (m; 2 H); 1,8 (m, 2 H); 2,1 (s; 3 H); 3,1 (m; 2 H); 3,6 (m; 2 H); 4,4 (m, 1 H); 5,9 (s; 2 H); 6,6 (m; J = 8,0 Hz; 1 H); 6,9 (m; 1 H); 7,1 (m; 2 H); 7,4 (m, 7 H); 10,0 (s; 1 H)	ES- 512,3	4- [3- [[[6- metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxamida

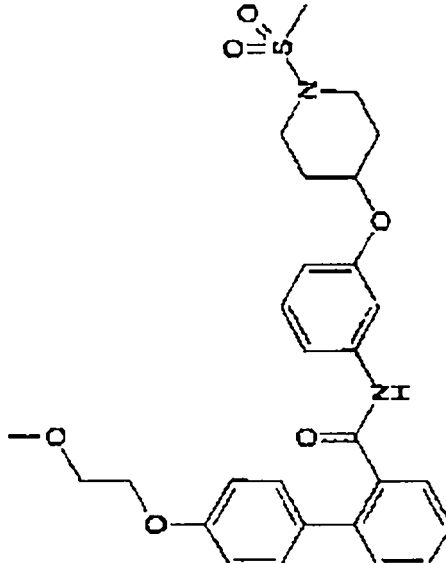
Nº.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
89		RMN ¹H (300 MHz; Cloroformo-D); δ ppm: 1,8 (m; 2 H); 1,9 (m, 2 H); 3,4 (s; 5 H); 3,7 (m; 7 H); 4,1 (m; 2 H); 4,4 (m, 1 H); 6,5 (m; J = 9,2 Hz; 1 H); 6,6 (m; J = 7,8 Hz; 1 H); 7,1 (m; 5 H); 7,5 (m, 5 H); 7,8 (m; J = 1,3 Hz; 1 H)	ES+ 505,3	metil 4- [3- [[[4'- (2-metoxietoxi) [1,1'-bifenil] -2-il] -carbonil] amino] fenoxi] -1-piperidin carboxilato

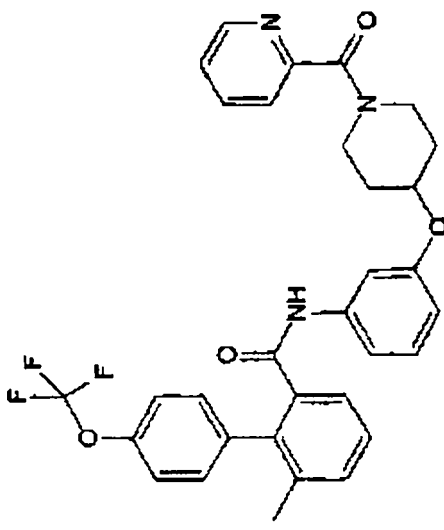
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
90		RMN ¹H (300 MHz; Cloroformo-D); δ ppm: 1,5 (s; 9 H); 1,7 (m, 2 H); 1,9 (m; 2 H); 3,4 (m; J = 3,6 Hz; 2 H); 3,4 (s; 3 H); 3,7 (m; 4 H); 4,1 (m; 2 H); 4,4 (m; 1 H); 6,5 (m, 1 H); 6,6 (m; 1 H); 7,0 (m, 5 H); 7,5 (m; 5 H); 7,8 (m, 1 H)	ES+ 547,3	1,1- dimetiletil 4- [3- [[[4' - (2- metoxietoxi) [1,1'-bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxilato

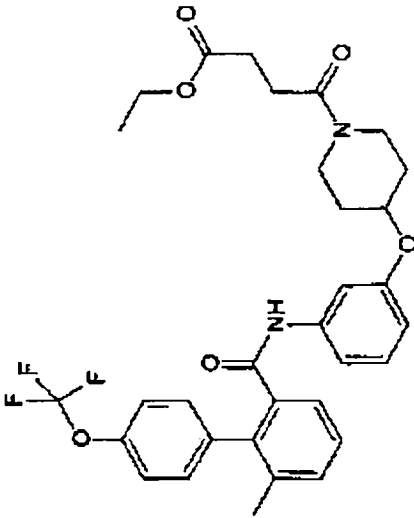
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
91		RMN ¹H (300 MHz; Cloroformo-D); δ ppm: 2,2 (d; J = 39,3 Hz; 4 H); 3,3 (m, 4 H); 3,5 (m; 3 H); 3,8 (m; 2 H); 4,1 (m; 2 H); 4,6 (s; 1 H); 6,6 (m; 2 H); 7,0 (m; 4 H); 7,1 (t; J = 8,3 Hz; 1 H); 7,4 (m; 5 H); 7,8 (d; J = 7,4 Hz; 1 H); 9,5 (s; 1 H); 9,7 (s; 1 H)	Base ES+ 447,3	4'- (2-metoxietoxi) -N- [3-(4-piperidinil oxi) fenil]- [1,1'-bifenil] -2-carboxamida monoclorhidrato

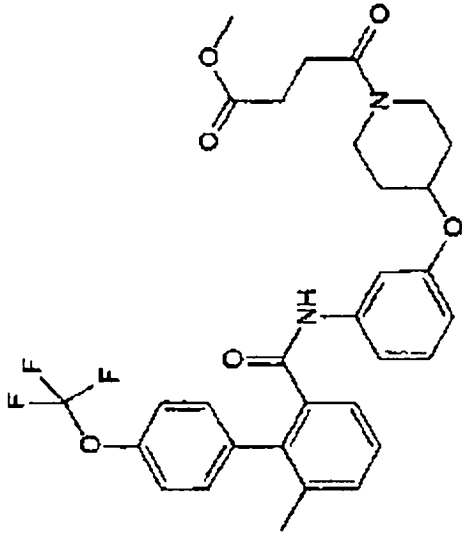
99

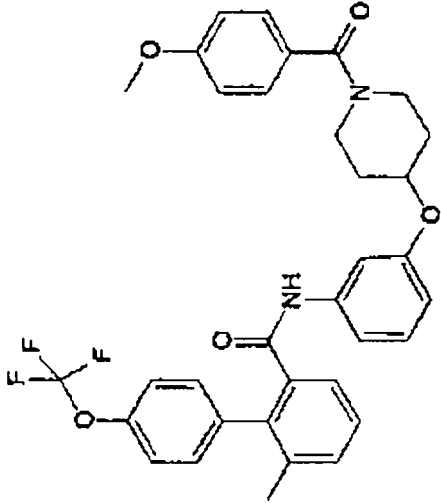
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
92			ES+ 567,3	N- [3- [[1- (ciclohexilmetil) -4- piperidinil] -oxi] fenil] -6-metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida
93		RMN ¹ H (300 MHz; Cloroformo-D); δ ppm: 1,8 (m; 2 H); 1,9 (m; 2 H); 3,4 (m, 8 H); 3,7 (m; 6 H); 4,1 (m; 2 H); 4,2 (m; 2 H); 4,4 (m; 1 H); 6,5 (d; J = 7,2 Hz, 1 H); 6,6 (d; J = 8,4 Hz; 1 H); 7,0 (m; 5 H); 7,4 (m; 5 H); 7,8 (d; J = 7,4 Hz; 1 H)	ES+ 549,3	2-metoxietil 4- [3-[[[4'-(2-metoxietoxi) [1,1'-bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] -1- piperidin carboxilato

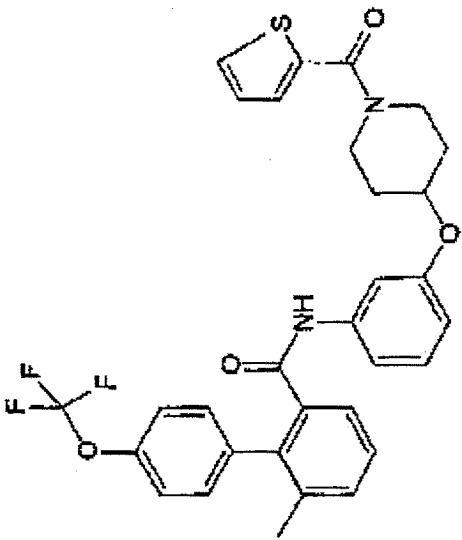
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
94		RMN ¹H (300 MHz; Cloroformo-D); δ ppm: 2,0 (s; 4 H); 2,8 (s; 3 H); 3,4 (m; 4 H); 3,4 (s; 3 H); 3,8 (m; 2 H); 4,1 (m, 2 H); 4,5 (m, 1 H); 6,4 (m; 1 H); 6,6 (m; 1 H); 7,0 (m; J = 8,6 Hz; 3 H); 7,1 (m; 1 H); 7,2 (m; 1 H); 7,4 (m; 5 H); 7,9 (d; J = 8,0 Hz; 1 H)	ES+ 525,3	4'- (2-metoxietoxi) -N- [3- [[1- (metil sulfonil) -4- piperidinil] -oxi] fenil] - [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

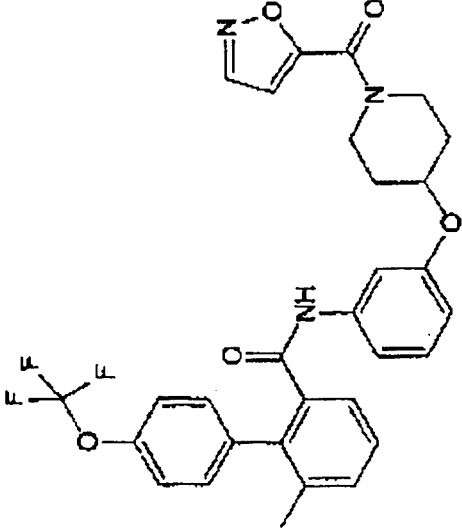
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
95			ES+ 576,2	6- metil - N- [3- [[1- (2-piridinil carbonil) -4- piperidinil] -oxi] fenil] -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

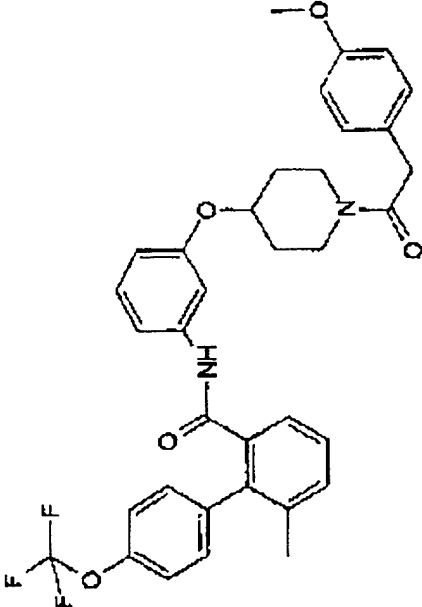
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
96			ES+ 599,3	etil 4- [3-[[[6-metil-4'- (trifluorometoxi)- [1,1'-bifenil] -2-il] carbonil] amino] fenoxi] -γ-oxo -1- piperidin butanoato

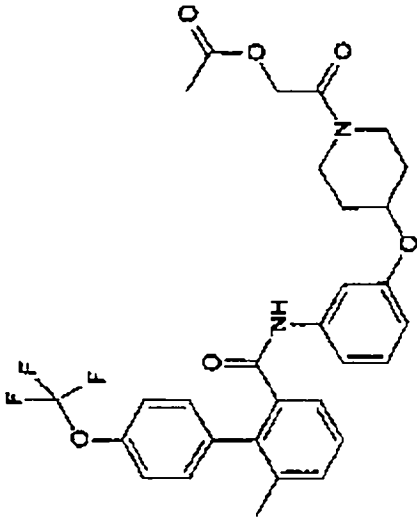
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
97			ES+ 585,3	metil 4- [3- [[[6- metil -4'- (trifluoro metoxi)- [1,1'-bifenil] -2- il] carbonil] amino] fenoxi] - γ -oxo -l- piperidin butanoato

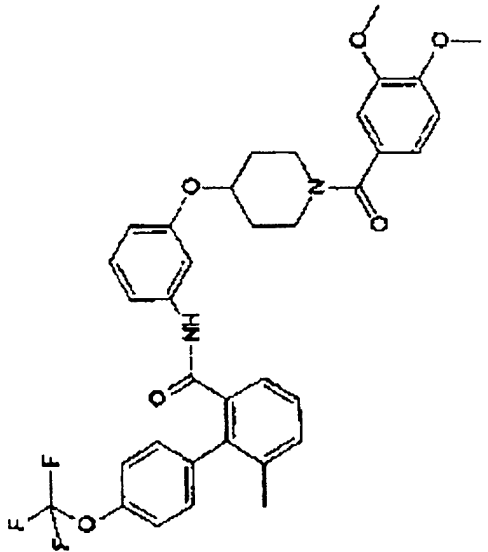
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
98			ES+ 605,3	N- [3- [[1- (4-metoxibenzoil) -4- piperidinil] oxi] fenil] -6- metil -4'- (trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

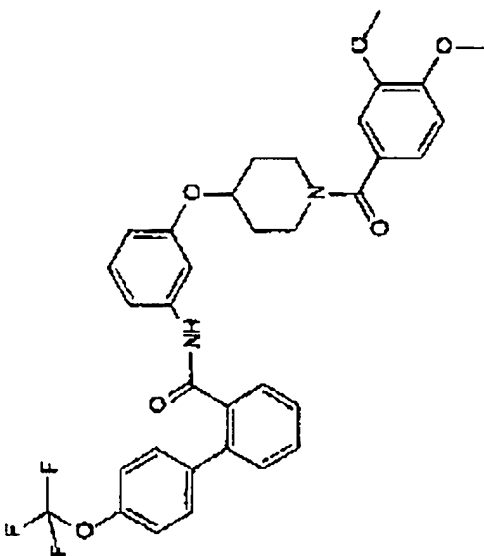
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
99			ES+ 581,3	6- metil - N- [3- [[1- (2-tienilcarbonyl) - 4- piperidil] oxi] fenil] -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

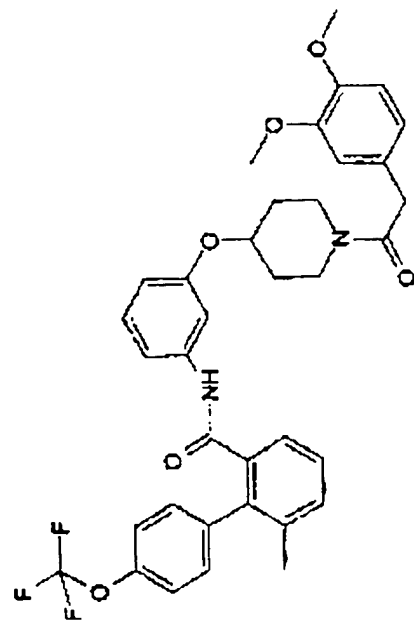
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
100			ES+ 566,3	N- [3- [[1- (5-isoxazolilcarbonyl) -4- piperidinil] oxi] fenil] 6- metil -4'- (trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
101			ES+ 619,3	N- [3- [[1- [2- (4-metoxifenil) acetil] - 4- piperidinil] oxi] fenil] -6- metil -4'- (trifluorometoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

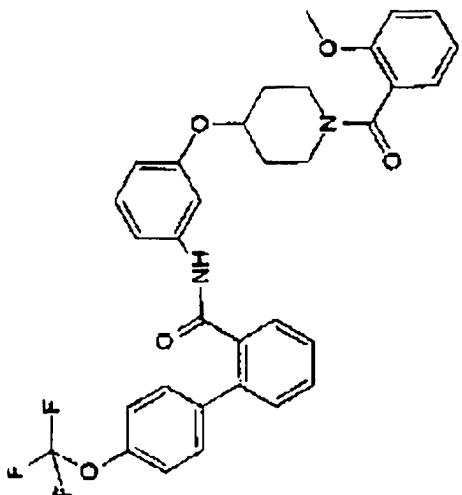
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
102			ES- 569,4	N- [3- [[1- [2-(acetiloxi) acetil] -4-piperidinil] oxil] fenil] 6- metil -4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

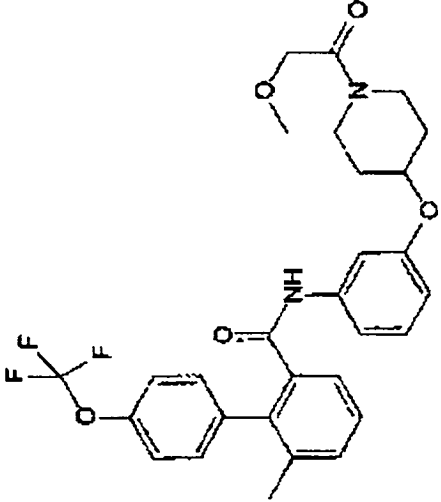
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
103			ES+ 635,3	N- [[3- [[1- (3,4-dimetoxibenzoil) -4- piperidinil] oxi] fenil] 6- metil -4'- (trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

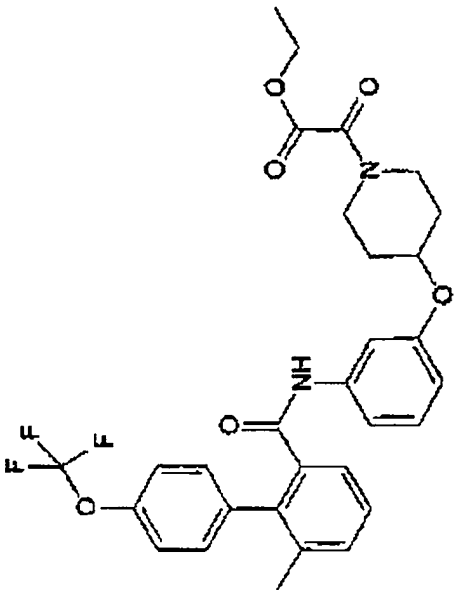
5 10 15	NOMENCLATURA N- [3- [[1- (3,4-dimetoxibenzoil) -4- piperidinil] oxi] fenil] -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida
20	MASA ES+ 621,3
25 30 35	RMN
40 45 50 55 60	ESTRUCTURAS 
65	No. 104

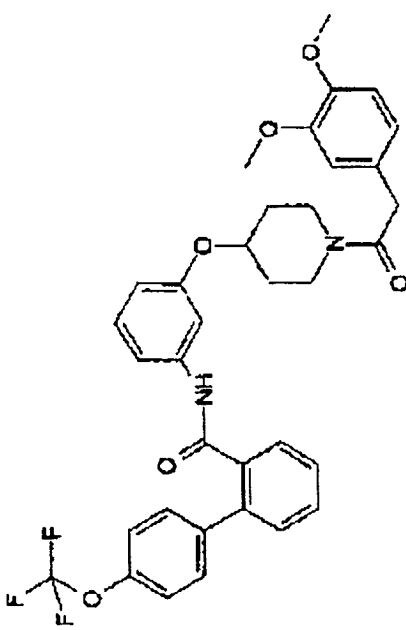
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
105			ES+ 649,3	N- [3- [[1- [2- (3,4-dimetoxifenil)- acetil] -4- piperidini] oxi] fenil] -6- metil -4' - (trifluorometoxi) [1,1' - bifenil] -2- carboxamida

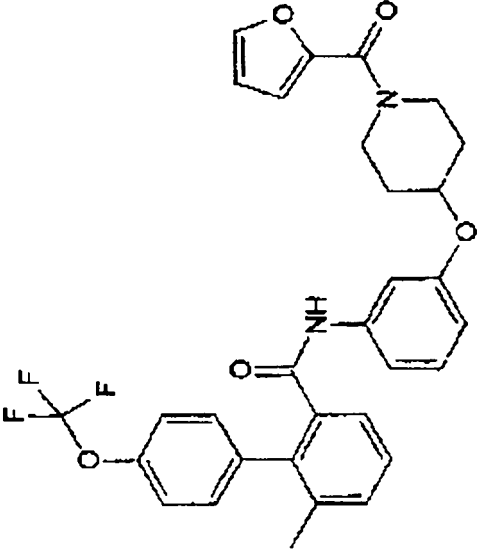
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
106			ES+ 576,7	6-metil-N- [3- [[1- (3-piridinilcarbonil) - 4- piperidinil] oxil] fenil] -4' - (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

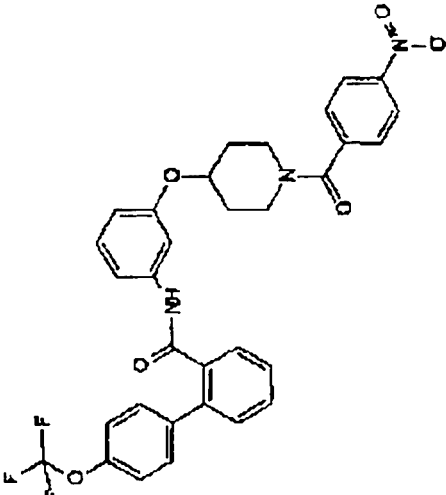
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
107			ES+ 591,3	N- [3- [[1- (2-metoxibenzoyl) -4- piperidinil] oxil] fenil] -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

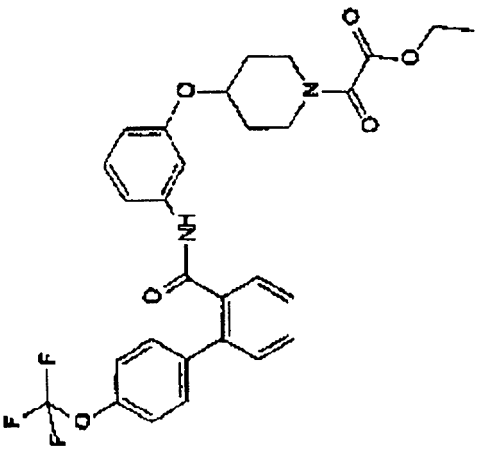
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
108			ES+ 543,3	N- [3- [[1-(2-metoxiacetil)-4-piperidinil] oxil] fenil] -6-metil- 4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

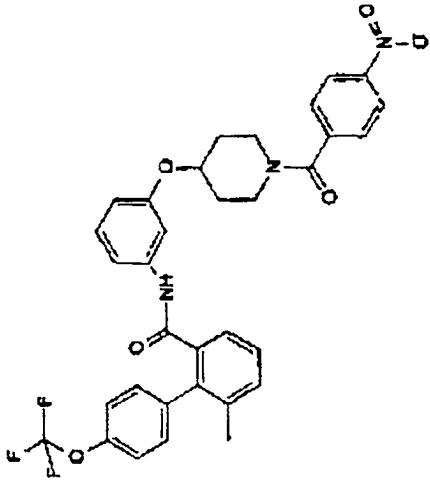
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
109			ES+ 571,3	etil -4- [3- [[[6- metil -4' -(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-il] carbonil] amino] fenoxi] -α -oxo-1- piperidin acetato

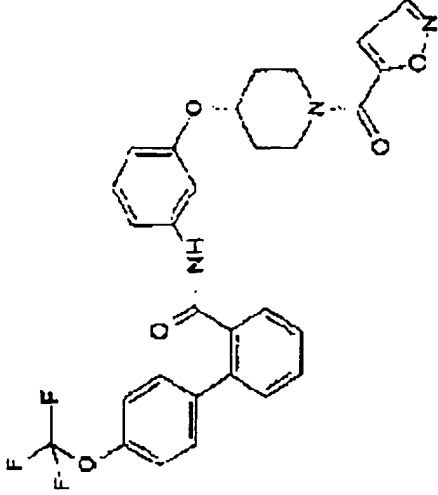
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
110			ES+ 635,3	N- [3- [[1-[2-(3,4-dimetoxifenil)acetil]-4-piperidinil] oxi] fenil] -4'-(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

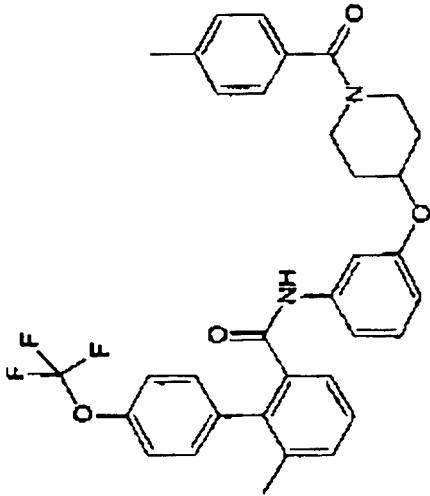
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
111			ES+ 565,3	N- [3- [[1-(2-furanil carbonil) -4-piperidinil] oxil] fenil] -6-metil- -4'-(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

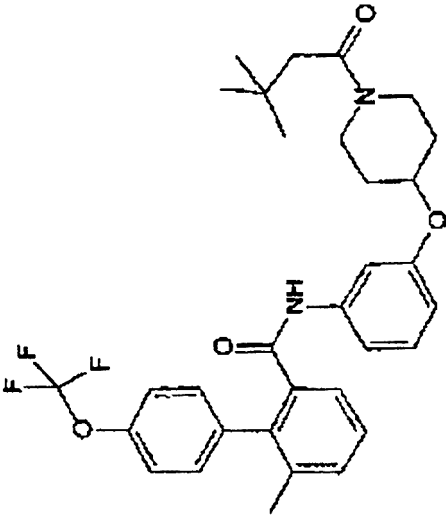
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
112			ES+ 606,3	N- [3- [[1-(4-nitrobenzoyl)-4-piperidinyl] oxi] fenil] -4'- (trifluorometoxi) [1,1'- bifenil] -2-carboxamida

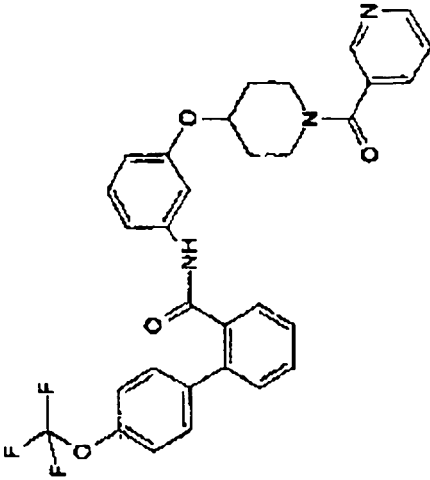
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
113			ES ⁺ 557,3	etil α-oxo-4- [3- [[[4'-(trifluorometoxi)- [1,1'-bifenil] -2-il] carbonil] amino]- fenoxi] -1-piperidin acetato

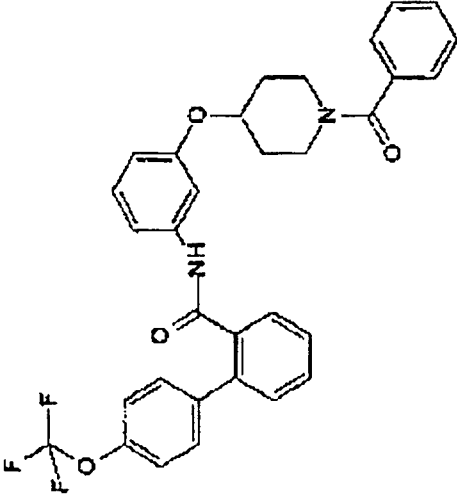
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
114			ES ⁺ 620,3	6- metil -N- [3- [[1- (4-nitrobenzoil) -4- piperidinil] oxil] fenil] -4'-(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

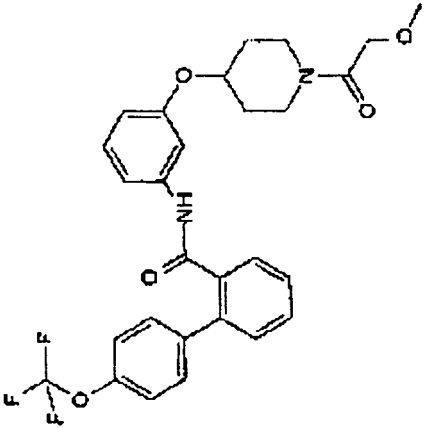
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
115			ES+ 552,3	N- [3- [[1- (5-isoxazolilcarbonyl) -4-piperidinil] oxil] fenil]-4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

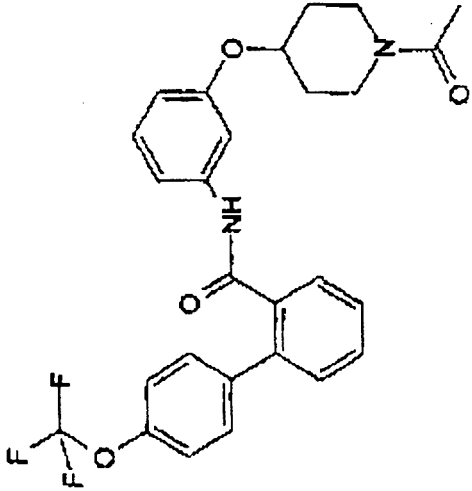
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
116			ES+ 589,3	6- metil -N- [3- [[1- (4-metilbenzoi)-4- piperidinil]oxi] fenil] -4'-trifluoro metoxi] [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

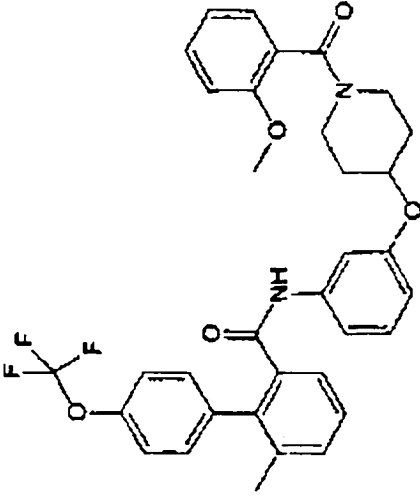
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
117			ES+ 569,4	N-[3-[[1-(3,3-dimetil-1-oxobutil)-4-piperidinil] oxi] fenil] -6-metil -4'-(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

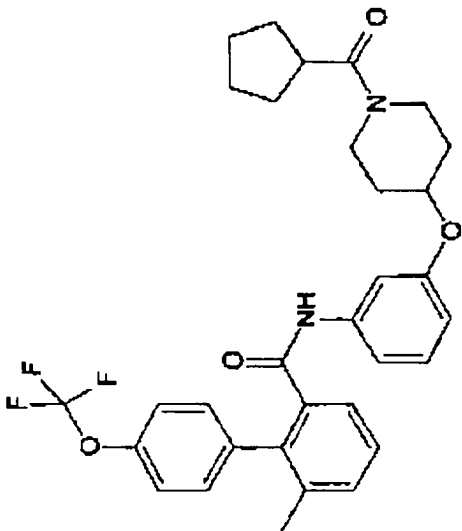
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
118			ES+ 562,3	N- [3- [[1- (3-piridinil carbonil) -4- piperidinil] oxi] fenil -4'-trifluorometoxi] [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

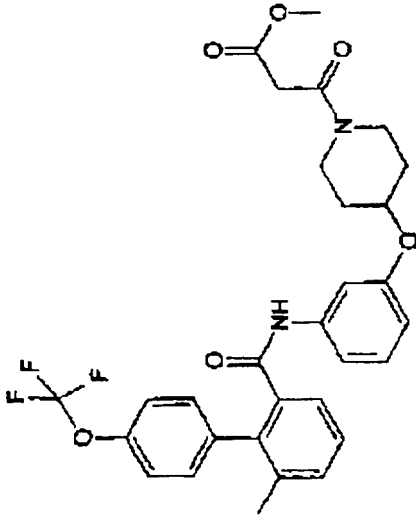
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
119			ES+ 561,3	N- [3- [(1-benzoyl-4-piperidinyl) oxy] fenil] -4'- (trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

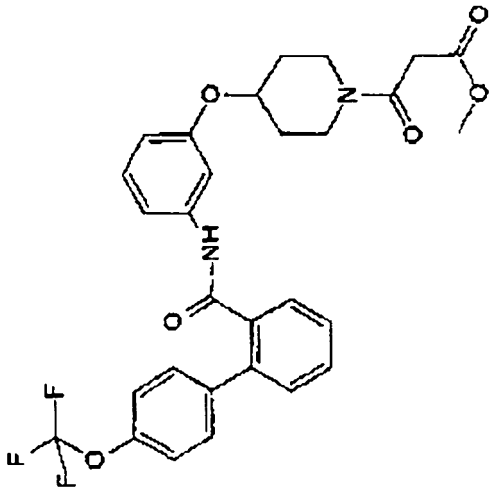
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
120			ES+ 529,3	N- [3- [[1-(2-metoxiacetil)-4-piperidinil] oxi] fenil] -4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

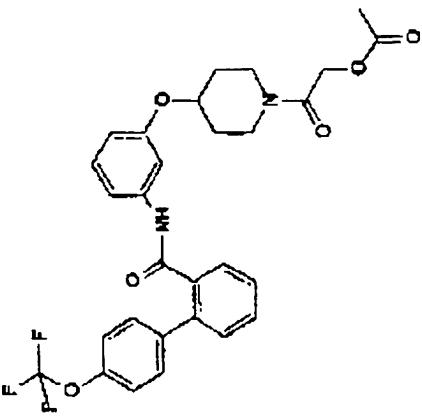
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
121			ES+ 499,2	N- [3-[(1-acetil-4-piperidinil) oxi] fenil]- 4'-trifluorometoxi [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

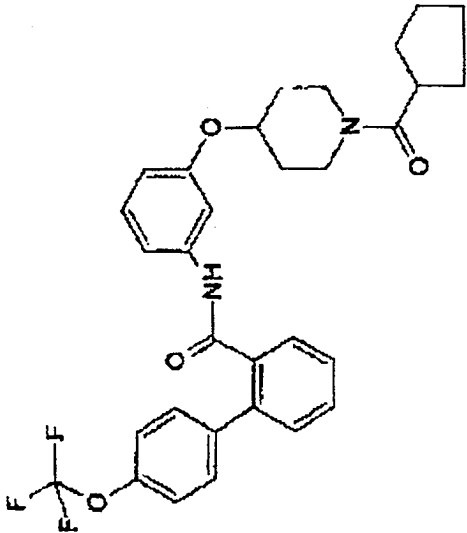
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
122			ES+ 605,3	N- [3- [[1- (2-metoxibenzoil)-4- piperidinil] oxi] fenil] -6-metil -4'- (trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2- carboxamida

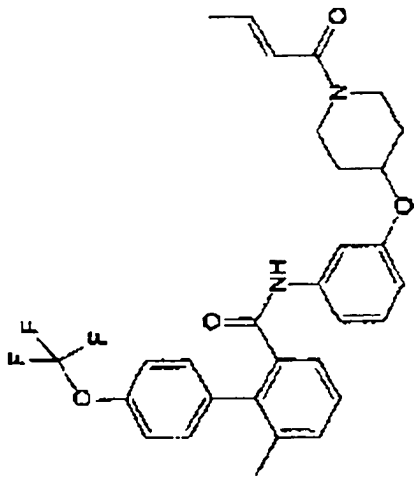
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
123			ES+ 567,3	N- [3- [[1-(ciclopentil carbonil) -4-piperidinil] oxil] fenil] -6-metil -4'-trifluoro metoxil [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

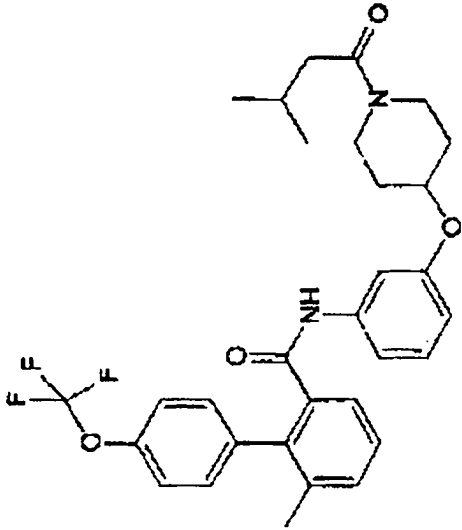
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
124			ES+ 571,3	metil 4- [3- [[[6- metil-4' -(trifluorometil) -[1,1'-bifenil] -2-il] carbonil] amino] -fenoxi] -β-oxo-1-piperidin propanoato

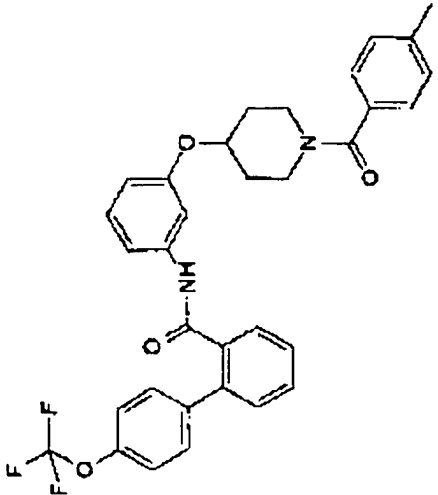
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
125			ES+ 557,3	metil β-oxo-4-[3-[[[4'-(trifluorometoxi)- [1,1'-bifenil] -2-il] carbonil] amino]- fenoxil] -1-piperidin propanoato

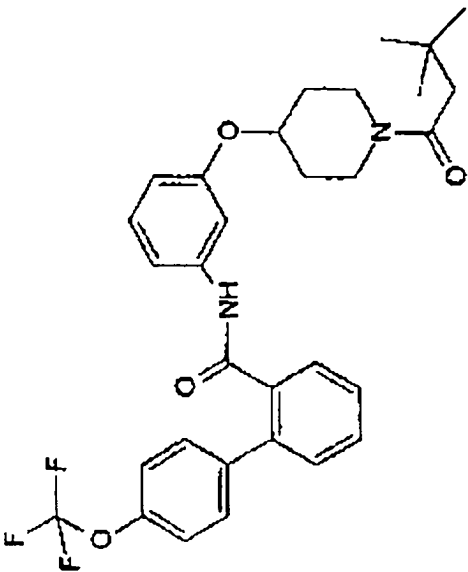
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
126			ES+ 557,3	N- [3- [[1-[2- (acetiloxi) acetil] -4-piperidinil] oxil] fenil] -4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

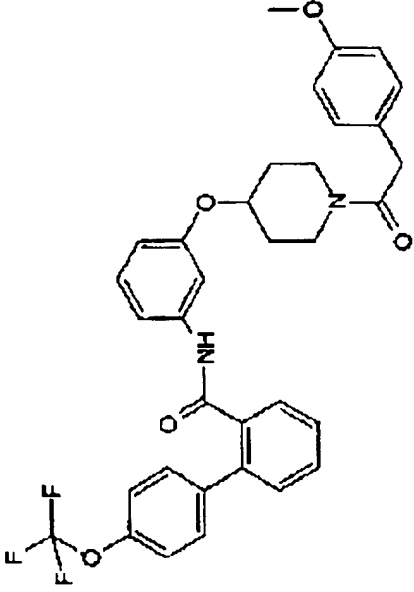
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
127			ES+ 553,3	N- [3- [[1- (ciclopentil carbonil) -4- piperidil] oxil] fenil] -4' -trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2-carboxamida

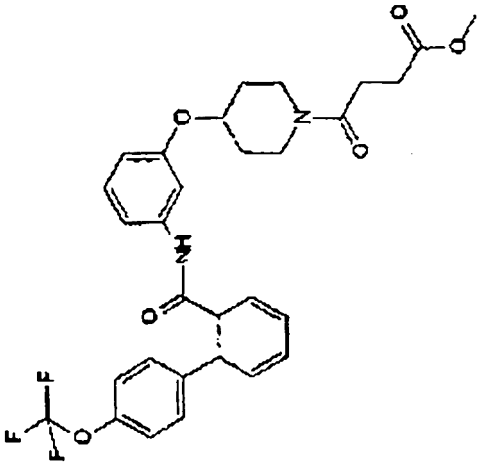
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
128			ES+ 539,3	6- metil -N- [3- [[1- [(2E) -1 - oxo -2- butenil] - 4 -piperidinil] oxi] fenil] -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

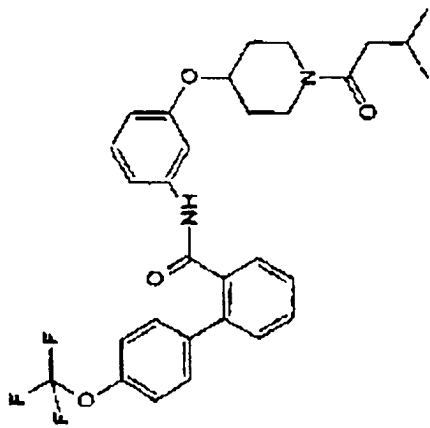
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
129			ES+ 555,3	6-metil-N-[3-[[1-(2-metil-1-oxobutil)-4-piperidinil] oxi] fenil] -4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

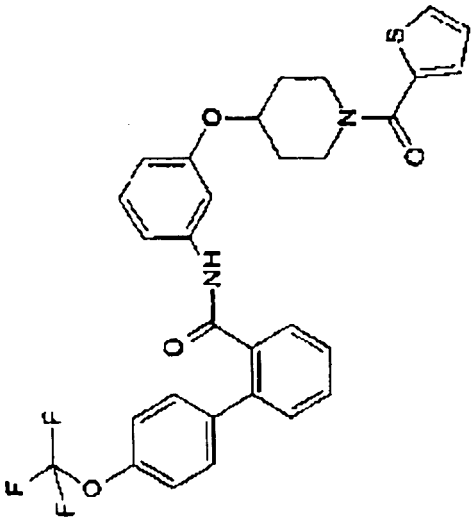
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
130	 The chemical structure is a complex molecule. It features a central biphenyl system. One phenyl ring of the biphenyl is substituted with a trifluoromethoxy group (-OCF₃) at the para position. The other phenyl ring is substituted with an amide group (-NH-) at the para position. This amide group is part of a larger chain: -NH-CH(Ph)-O-CH₂-CH₂-N(CH₂)₄-C(=O)-CH₂-Ph, where Ph represents a phenyl ring. The terminal phenyl ring is substituted with a methyl group at the para position.		ES+ 575,3	N- [3- [[1- (4-metilbenzoil) -4- piperidinil] oxi] fenil]-4'-(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

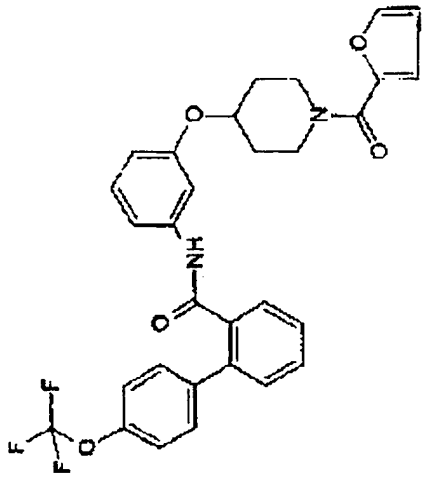
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
131			ES+ 555,3	N- [3- [[1- (3,3-dimetil-1-oxobutil) -4-piperidinil] oxil] fenil] -4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

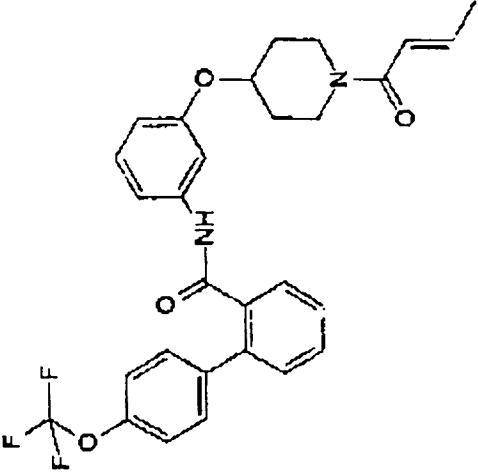
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
132			ES+ 605,3	N- [3- [[1-[2- (4-metoxifenil) acetil]-4- piperidinil] oxi] fenil] -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

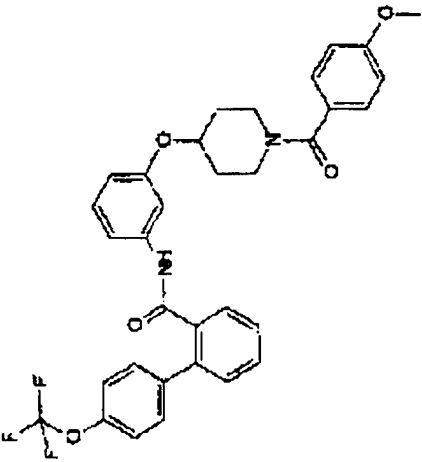
No.	133
ESTRUCTURAS	
RMN	
MASA	ES+ 571,3
NOMENCLATURA	metil γ-oxo-4-[3- [[[4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil] -2-il] carbonil] amino]-fenoxi] -1-piperidin butanoato

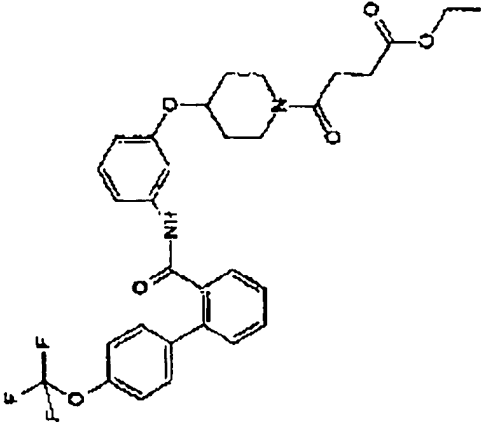
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
134			ES+ 541,3	N- [3- [[1- (3-metil-1 -oxobutil)-4 - piperidinil] oxi] fenil] -4'-(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

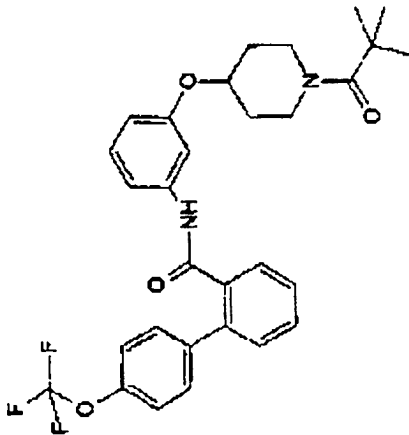
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
135			ES+ 567,2	N- [3- [[1- (2-tienilcarbonil) -4 - piperidinil] oxil] fenil] -4'- (trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

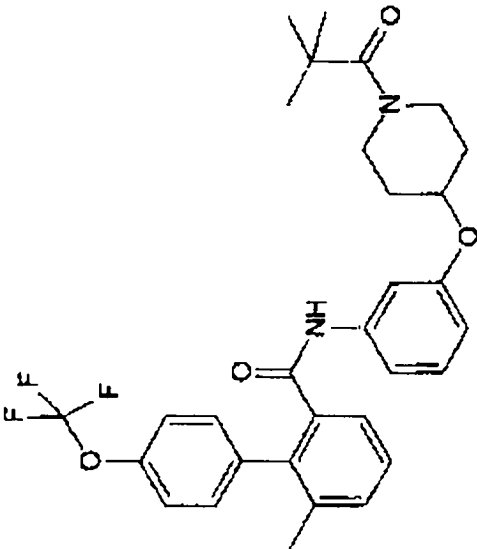
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
136			ES+ 551,3	N- [3- [[1- (2-furanil carbonyl)-4 - piperidinil] oxo] fenil]-4'-(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

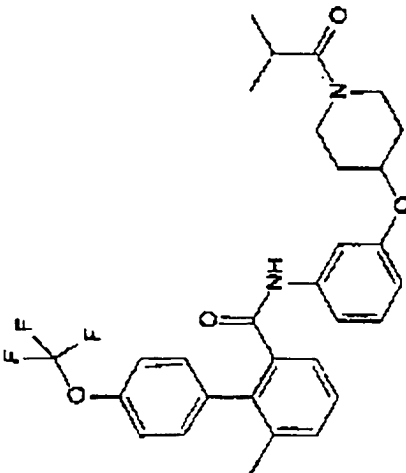
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
137			ES+ 525,3	N- [3- [[1- [(2E)-1-oxo-2-butenil]-4 - piperidinil] oxil] fenil]-4'-(trifluoro metoxi) [1,1' -bifenil] -2 carboxamida

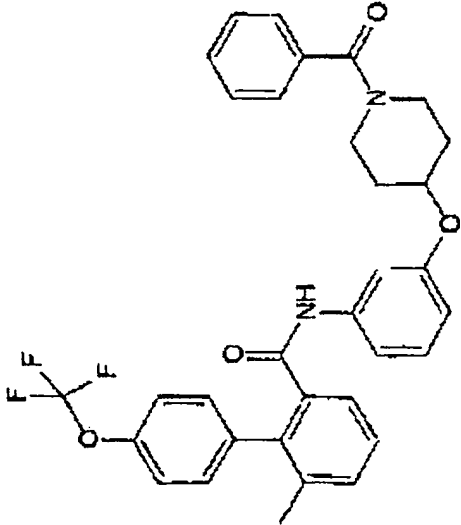
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
138			ES+ 591,3	N- [3- [[1- (4-metoxibenzoyl) -4 - piperidinil] oxi] fenil] -4' -(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

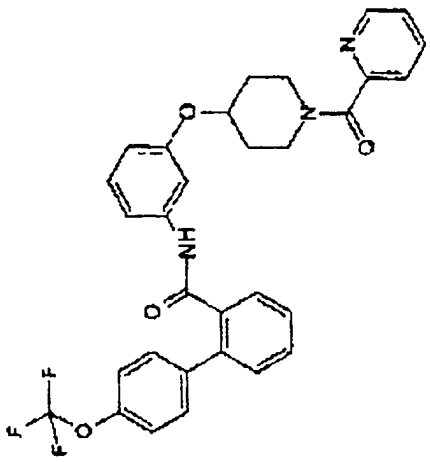
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
139			ES+ 585,3	etil γ-oxo-4- [3- [[[4'-(trifluorometoxi)- [1,1' -bifenil] -2-il] carbonil] amino]- fenoxi] - l-piperidin butanoato

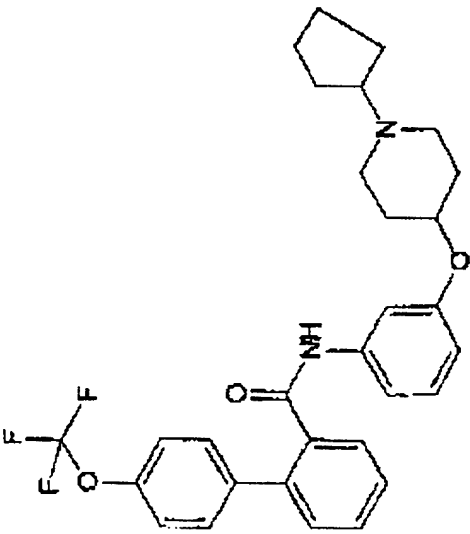
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
140			ES+ 541,3	N- [3- [[1- (2,2-dimetil-1-oxopropil) -4'- piperidinil] oxi] fenil] -4' - (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

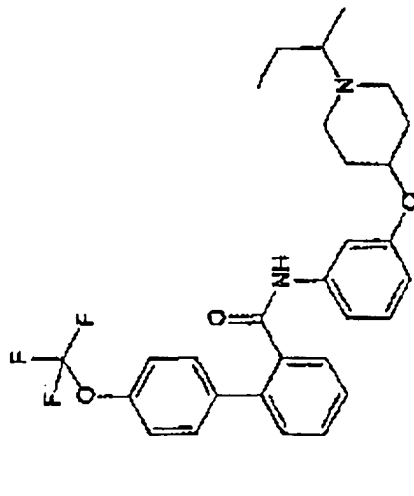
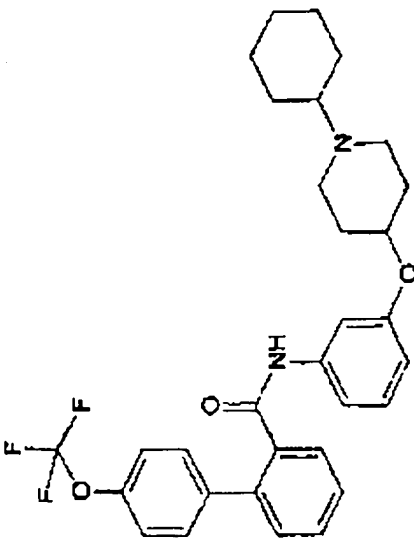
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
141			ES+ 555,3	N- [3- [[1 - (2,2-dimetil-1-oxopropil)- 4 - piperidinil] oxi] fenil] -6- metil -4' - (trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2- carboxamida

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
142			ES+ 541,3	6-metil- N- [3-[[[1- (2-metil-1-oxopropil)- 4 - piperidinil] oxi] fenil] -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

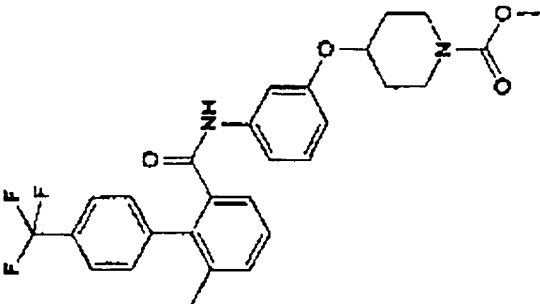
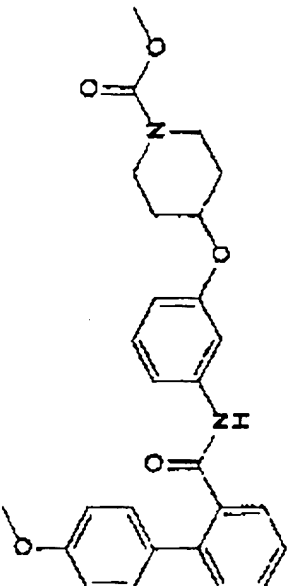
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
143			ES+ 575,3	N- [3- [(1-benzoyl -4 - piperidinil) oxi]- [fenil] -6- metil-4'- (trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

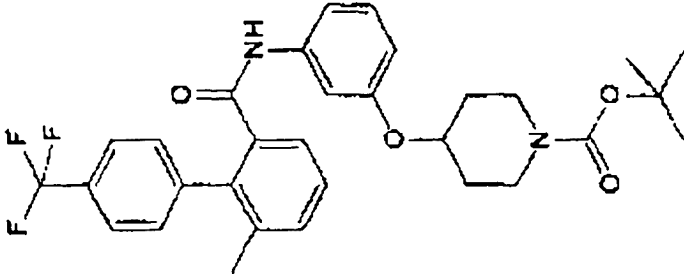
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
144			ES+ 562,3	N- [3- [[[1- (2-piridinil carbonil)-4- piperidinil] oxi] fenil] -4'- (trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

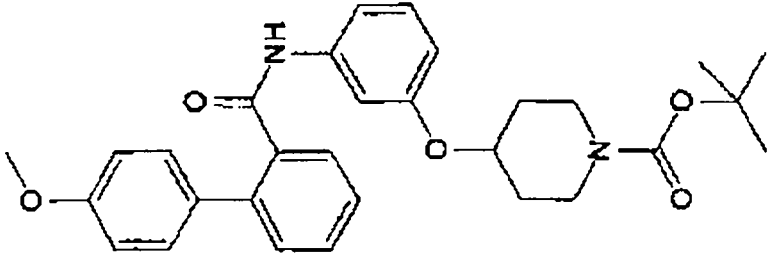
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
145			ES+ 525,3	N- [3- [(1- ciclopentil-4-piperidinil) oxi] -fenil] -4'-(trifluorometoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida

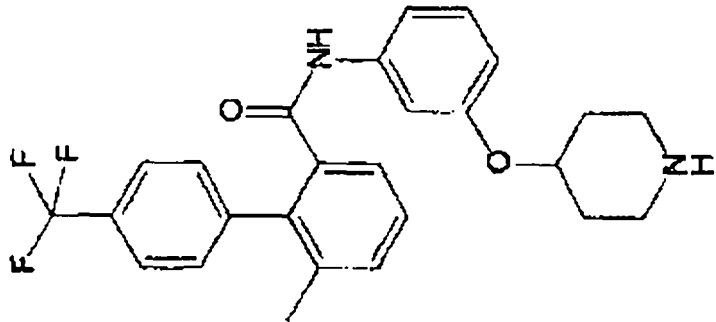
No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
146			ES+ 513,3	N-[3-[[1-(1-metoxipropil)-4-piperidinil]oxi] [fenil] -4'-(trifluoro metoxi) [1,1'-bifenil] -2 carboxamida
147			ES+ 539,3	N-[3-[(1- ciclohexil-4-piperidinil) oxi] - [fenil] -4'- (trifluorometoxi)[1,1'-bifenil] -2 carboxamida

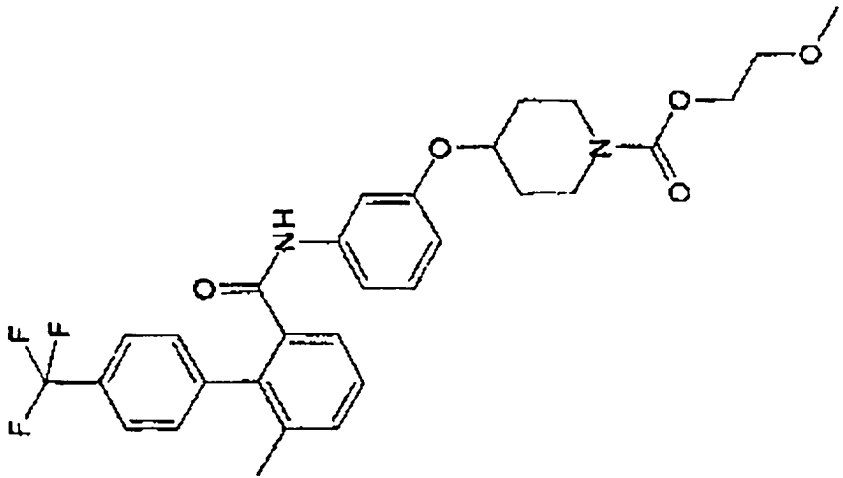
153

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
148			ES+ 513,5	metil 4- [3- [[[6- metil-4'-trifluorometil]-[1,1'-bifenil] -2-il] carbonil] amino]-fenoxi] -l-piperidin carboxilato
149			ES+ 461,3/ ES- 459,4	metil 4-[3- [[[4'-metoxi [1,1'-bifenil]-2-il] carbonil]amino] -fenoxi]-l-piperidina carboxilato

No.	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
150		RMN ¹H (300 MHz; Cloroformo-D); δ ppm: 1,5(s; 9H) 1,7 (m; 4H); 2,2 (s; 3H) 3,3 (m; 2H); 3,6 (m; 2H); 4,4 (m; 1H); 6,5 (d; J = 4,6 Hz; 2H); 4,3 (m; 1H); 6,5 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 6,6 (dd; J = 8,2; 1,7 Hz; 1H) 6,9 (s; 1H); 7,0 (s; 1H); 7,1 (t; J = 8,1 Hz; 1H); 7,4 (m; 4H); 7,6 (dd; J = 6,4; 2,4 Hz; 1H); 7,7 (d; J = 8,0 Hz; 2H)	ES+ 455,4 499,3 555,4 577,4 ES- 553,5 599,5	1,1-dimetil-4- [3- [[[6-metil-4'-(trifluorometil) [1,1'-bifenil] -2-il)- carbonil] amino] fenoxil] -1-piperidina-carboxilato

No,	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
151		RMN ¹H (300 MHz; Cloroformo-D); δ ppm: 1,6(m; 2H) 2,0 (s; 2H); 2,2 (s; 3H) 2,7 (m; 3H); 3,1 (d; J = 4,6 Hz; 2H); 4,3 (m; 1H); 6,5 (d; J = 7,6 Hz; 1H); 6,6 (dd; J = 8,2; 2,1 Hz; 1H) 6,9 (s; 1H); 7,1 (m; 2H); 7,4 (m; 4H); 7,6 (d; J = 6,5 Hz; 1H); 7,7 (d; J = 7,8 Hz; 2H)	ES+ 403,3 447,3 503,3 525,3 ES- 501,4 547,4	1,1 - dimetiletil 4-[[3-[[[(4' -metoxi [1,1' - bifenil]-2-il) carbonil] amino] fenoxi]-1- piperidin carboxilato

No,	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
152		RMN ¹H (300 MHz; Cloroformo-D); δ ppm: 1,6(m; 2H) 2,0 (s; 2H); 2,2 (s; 3H) 2,7 (m; 3H); 3,1 (d; J = 4,6 Hz; 2H); 4,3 (m; 1H); 6,5 (d; J = 7,6 Hz; 1H); 6,6 (dd; J = 8,2; 2,1 Hz; 1H) 6,9 (s; 1H); 7,1 (m; 2H); 7,4 (m; 4H); 7,6 (d; J = 6,5 Hz; 1H); 7,7 (d; J = 7,8 Hz; 2H)	ES⁺ 455,3 ES⁻ 453,4 499,4	6- metil – N- [3- (4- piperidiniloxi) fenil] - 4'-(trifluorometil) [1,1'-bifenil]- 2- carbaxamida

No,	ESTRUCTURAS	RMN	MASA	NOMENCLATURA
153		RMN ¹H (300 MHz; Cloroformo-D); δ ppm: 1,8 (m; 4H) 2,2 (s; 3H); 3,4 (s; 3H) 3,4 (m; 2H); 3,7 (m; 4H); 4,2 (m; 2H); 4,4 (m; 1H); 6,5 (d; J = 7,6 Hz; 1H); 6,6 (dd; J = 8,3; 11,8 Hz; 1H); 6,9 (m; 1H); 7,0 (s; 1H); 7,1 (t; J = 8,1 Hz; 1H); 7,4 (m; 4H); 7,6 (m; 1H); 7,7 (d; J = 8,0 Hz; 2H)	ES⁺ 557,4 579,4 ES⁻ 555,5 601,5	2- metoxietil 4- [3- [[[6 - metil - 4' - (trifluorometil) [1,1' - bifenil] -2-il] carbonil] -amino] fenoxi) -1 -piperidina carboxilato

Sección biológica experimental*Ensayos de actividad biológica*5 *Análisis de la inhibición de la actividad de la MTP*

Se analizó la inhibición de la actividad de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP) por medio del uso del siguiente protocolo de operación.

10 La inhibición de la actividad de la MTP con un compuesto se puede cuantificar observando la inhibición de la transferencia de un triglicérido marcado, de una partícula donante a una partícula aceptora, en presencia de la MTP. El procedimiento para la preparación de la MTP se basa en el método de Wetterau y Zilversmit (Biochem. Biophys. Acta (1986) 875, 610). Se toman unos pocos gramos de hígado de hámster dorado y luego se lava varias veces en una solución de sacarosa 250 mM a 0°C. Todas las etapas siguientes se realizaron a +4°C. Se prepara un homogenizado
15 con una concentración del 50% en sacarosa 250 mM utilizando un molino de Teflón y luego se centrifuga durante 10 minutos a 10.000 x g a +4°C. Se centrifuga luego el sobrenadante a 105.000 x g durante 75 minutos a +4°C. Se descarta el sobrenadante y se recolecta el precipitado microsomal en 3 ml (por g del hígado de partida) de Tris/HCl 150 mM, pH 8,0. Se guardan fracciones de alícuotas de 1 ml a -80°C hasta el momento de utilizarlas.

20 Después de descongelar una fracción de microsomas (1 ml), se añaden 12 ml refrigerados de de Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, amortiguadores de pH 7,4 y 1,2 ml de desoxicolato (0,54% en agua). Después de incubación durante 30 minutos a +4°C con agitación suave, se centrifuga la suspensión a 105.000 x g durante 75 minutos. Se dializa el sobrenadante que contiene la MTP soluble contra Tris/HCl 150 mM, NaCl 40 mM, EDTA 1 mM, azida de sodio al 0,02%, amortiguador de pH 7,4 (5 veces un litro durante 2-3 días). Se almacena la MTP a +4°C
25 es estable al menos durante 30 días y se la utiliza en forma no modificada en el análisis.

Se preparan las partículas donantes (liposomas) a partir de 208 ml de L-fosfatidilcolina con una concentración de 10 mg/ml en cloroformo, y 480 ml de [³H]-trioleína con una concentración de 0,5 mCi/ml en tolueno. Después de agitación, se evapora la solución bajo una atmósfera de nitrógeno, se recoge en 6 ml de Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, amortiguador de pH 7,4 y se incuba en un baño de ultrasonido durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se almacenan los liposomas a +4°C y se sonicán nuevamente durante 10 minutos antes de cada uso.
30

Las partículasceptoras son lipoproteínas biotiniladas de baja densidad (LDL-biot). Estas partículas son suministradas por la compañía Amersham.

35 Se prepara la mezcla de reacción en placas blancas no tratadas con ½ pozo (Corning Costar) por medio de la adición, en el siguiente orden, de: 5 ml de HEPES 50 mM, NaCl 150 mM, BSA al 0,1% (p/v), azida de sodio al 0,05% (p/v), amortiguador de pH 7,4; 5 ml de liposomas; 5 ml de LDL-biot; 5 ml de productos para el análisis en DMSO; 5 ml de MTP. Después de incubación durante 18-24 horas a 37°C, se detiene la reacción por medio de la adición de
40 100 ml de gránulos para SPA (Análisis de centelleo por Proximidad) de Amersham acoplados a estreptavidina, y se hace recuento de la radioactividad utilizando un equipo Top Count (Packard) al menos una hora después. La inhibición de la transferencia de los triglicéridos con un compuesto se refleja por medio de una reducción en la radioactividad transferida. El porcentaje de inhibición para un compuesto dado se determina con relación a controles que no contienen compuestos en la mezcla de reacción.

45 Los resultados se expresan en términos de la IC₅₀, es decir, la concentración que permite una inhibición del 50% de la MTP. Estos resultados están resumidos a continuación en la Tabla A para una cantidad de compuestos representativos de la invención.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 330 023 T3

TABLA A

<i>Ejemplo</i>	<i>IC₅₀ (nM)</i>	<i>Ejemplo</i>	<i>IC₅₀ (nM)</i>	<i>Ejemplo</i>	<i>IC₅₀ (nM)</i>
1	420,6	19	289,8	33	113,6
3	49,2	20	391,8	34	296,5
4	344,0	21	126,8	35	120,5
5	45,1	22	45,0	36	51,3
6	47,6	23	261,3	37	65,2
7	45,2	24	459,1	38	422,5
8	55,5	25	367,0	39	85,7
9	51,8	26	72,8	40	69,1
10	39,2	27	295,1	41	45,5
11	347,2	28	232,2	43	200,9
12	86,9	29	267,9	44	171,3
14	113,9	30	368,7	45	779,1
15	55,6	31	82,7	47	158,3
16	42,5	32	161,3	49	550,5
51	111,0	78	446,9	111	408,6
52	195,0	81	314,7	112	241,4
55	208,4	83	632,8	114	202,4
56	145,9	84	382,2	115	433,0
57	187,2	85	391,5	116	49,4
58	74,1	89	455,8	118	201,7
59	185,6	90	391,7	119	660,8
60	240,0	96	127,9	125	252,4
62	118,8	97	130,5	126	91,2
66	189,1	98	100,7	128	100,3
67	234,0	99	415,8	129	136,5
69	182,8	100	138,9	130	218,9
71	55,8	101	160,3	133	296,1
72	42,2	102	213,4	137	208,8
73	33,3	103	129,8	138	221,4
74	110,2	104	294,0	139	309,3
75	130,4	105	207,2	140	176,3
76	67,4	106	181,8	142	165,9
77	82,5	110	468,7	143	118,1

Análisis de la secreción de apo B en la línea de células humanas HepG2

Se puede evaluar la actividad de un compuesto de acuerdo con la invención midiendo la inhibición de la secreción de apo B en células HepG2.

Las células HepG2 (ECACC-No. 85011430) son usadas como modelo en el estudio de la secreción hepática *in vitro* de lipoproteínas (Dixon J. y Ginsberg H., J. Lipid. Res., 1993, 34,167-179).

Se cultivan las células HepG2 en medio modificado de Eagle de Dulbecco que contiene suero de ternera fetal al 10% (DMEM y FBS-Gibco) en placas de 96 pozos bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5% durante 24 horas (aproximadamente 70% de confluencia).

ES 2 330 023 T3

Se disuelven los compuestos del análisis con una concentración de 2 ó 10 mM en dimetil sulfóxido (DMSO). Se hacen diluciones seriales (1:3:16) en DMSO y se las añade (1:200-Robot Multimek Beckman) al medio de cultivo (200 mL) y luego se incuba finalmente durante 24 horas en los diferentes pozos que contienen las células HepG2.

- 5 Se analiza el sobrenadante del cultivo a las 24 horas diluido 1:5 (solución salina amortiguada con fosfato: PBS que contiene albúmina de suero bovino al) de acuerdo a un método de ELISA tipo sándwich específico para apo B humano.

10 Los resultados se expresan en términos de IC_{50} , es decir, de la concentración que produce una inhibición del 50% de secreción de apo B en las células HepG2.

En la Tabla B a continuación, se recogen los resultados para una cantidad de compuestos representativos de la invención.

TABLA B

<i>Ejemplo</i>	<i>IC₅₀ (nM)</i>
3	10,6
5	0,8
6	4,0
7	17,0
8	25,2
9	7,9
10	12,2
12	53,0
14	62,7
15	28,2
16	15,9
21	52,0
22	12,7
26	75,8
36	67,8
40	13,7
41	33,1
44	7,4
52	66,3
55	46,6
56	37,6
71	3,4
72	4,6
73	1,6
74	83,0
75	39,8
89	85,8

ES 2 330 023 T3

TABLA B (continuación)

<i>Ejemplo</i>	<i>IC₅₀ (nM)</i>
98	67,1
100	54,1
101	92,6
102	25,7
103	68,4
128	22,2
142	72,8

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

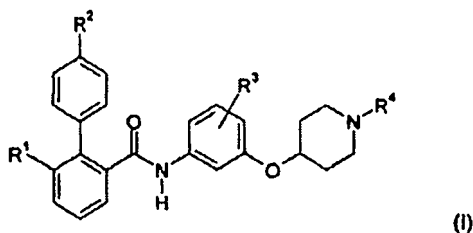
- US 2004102490 A1 [0007]
- WO 2003068760 A [0028] [0050]
- WO 0242291 A [0007]

Literatura citada en la descripción que no es de patente

- C. J. Glueck; P. S. Gartside; M. J. Mellies; P. M. Steiner. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 1977, vol. 90, 184 [0004]
- Wetterau; Zilversmit. *Biochem. Biophys. Acta*, 1986, vol. 875, 610 [0060]
- Dixon J.; Ginsberg H. J. *Lipid. Res.*, 1993, vol. 34, 167-179 [0067].

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la estructura de la aroil-O-piperidina de la fórmula (I):



en la cual:

- Se escoge R^1 entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi;
- Se escoge R^2 entre un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical trifluorometilo y un radical trifluorometoxi;
- Se escoge R^3 entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo;
- Se escoge R^4 entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquenoilo, un radical alquinoilo, un radical arilo, un radical arilalquilo, un radical arilalquenoilo, un radical arilalquinoilo, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical heterocicloilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilo, un radical heteroarilalquilo, un radical $-C(=Z)-R^5$, en el cual Z representa un átomo de azufre o de oxígeno, y un radical $-S(O)_n-R^6$, en el cual n representa 1 ó 2,
- Se escoge R^5 entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquenoilo, un radical alquinoilo, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heterocicloalquilalquilo, un radical arilo, un radical arilalquilo, un radical heteroarilo, un radical heteroarilalquilo, un radical $-O-R^7$, un radical $-C(=O)-O-R^7$, un radical $-S-R^8$ y un radical $-NR^9R^{10}$,
- Se escoge R^6 entre un radical alquilo, un radical alquenoilo, un radical alquinoilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical arilo, un radical heteroarilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical heterocicloalquilalquilo, un radical arilalquilo y un radical heteroarilalquilo;
- Se escoge R^7 entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquenoilo, un radical alquinoilo, un radical alcóxialquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical arilo, un radical heteroarilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical heterocicloalquilalquilo, un radical arilalquilo y un radical heteroarilalquilo;
- Se escoge R^8 entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquenoilo y un radical alquinoilo;
- Se escoge R^9 entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo;
- Se escoge R^{10} entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, opcionalmente sustituido por un radical $-C(=O)-O-R^7$, un radical alquenoilo, un radical alquinoilo, un radical $-S(O)_nR^6$, en el cual n representa 1 ó 2, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical arilo, un radical heteroarilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical heterocicloalquilalquilo, un radical arilalquilo y un radical heteroarilalquilo;

los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y las posibles formas oxidadas, especialmente óxidos de amina, al igual que los solvatos e hidratos de estos compuestos;

y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

2. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, para los cuales el radical R^3 representa hidrógeno,

los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y las posibles formas oxidadas, especialmente óxidos de amina, al igual que los solvatos e hidratos de estos compuestos;

y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

- alquilo denota a un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

ES 2 330 023 T3

- alquenilo denota un radical alquilo lineal o ramificado que contiene al menos una insaturación en la forma de un doble enlace y que contiene de 2 a 6 átomos de carbono,
- alquinilo denota un radical alquilo lineal o ramificado que contiene al menos una insaturación en la forma de un triple enlace y que contiene de 2 a 6 átomos de carbono,
- los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo definidos anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos por una o más especies químicas, que pueden ser idénticas o diferentes, escogidas entre un radical hidroxilo, un radical alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un radical $-C(=O)-O-R^7$, siendo R^7 como se definió anteriormente,
- cicloalquilo denota un radical cicloalquilo mono, bi o tricíclico puenteado o no puenteado que contiene de 3 a 13 átomos de carbono, que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces, incluidos también compuestos espirano,
- heterociclilo denota un radical mono, bi o tricíclico que contiene un total de 3 a 13 átomos, entre los cuales se escogen 1, 2, 3 ó 4, independientemente entre sí, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente en forma oxidada (en el caso de nitrógeno y azufre), siendo los otros átomos, átomos de carbono, conteniendo dicho radical heterocíclico opcionalmente también uno o más dobles enlaces, incluidos también compuestos espirano,
- arilo denota un radical mono, bi o tricíclico que contiene de 6 a 14 átomos de carbono,
- heteroarilo denota un radical aromático mono, bi o tricíclico que contiene un total de 3 a 13 átomos de carbono, entre los cuales se escogen 1, 2, 3 ó 4, independientemente entre sí, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente en forma oxidada (en el caso de nitrógeno y azufre), siendo los otros átomos, átomos de carbono,
- los radicales cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo definidos anteriormente pueden ser opcionalmente sustituidos con una o más especies químicas, que pueden ser idénticas o diferentes, escogidas entre flúor, cloro, bromo yodo, alquilo, alcoxi, alquiltio, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y $-C(=O)-O-R^7$, siendo R^7 como se definió anteriormente, y siendo $-NR^9R^{10}$, R^9 y R^{10} como se definió anteriormente.

3. Compuestos de acuerdo a la Reivindicación 1 o a la Reivindicación 2, para los cuales el radical R^1 representa hidrógeno o un radical metilo,

los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y las posibles formas oxidadas, especialmente óxidos de amina, al igual que los solvatos e hidratos de estos compuestos;

y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los cuales R^2 representa un radical trifluorometoxi, un radical trifluorometilo, un radical metoxi, o un radical metoxietoxi, y R^2 representa más preferiblemente un radical trifluorometoxi o un radical trifluorometilo,

los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y formas opcionalmente oxidadas, especialmente óxidos de amina, al igual que los solvatos e hidratos de estos compuestos;

y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los cuales R^4 representa $-S(O)_2-R^6$, $-C(=O)-O-R^7$ o $-C(=O)-NHR^{10}$,

los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y las posibles formas oxidadas, especialmente óxidos de amina, al igual que los solvatos e hidratos de estos compuestos;

y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

6. Compuestos de acuerdo a la Reivindicación 1, en los cuales:

- R^1 representa hidrógeno o un radical metilo; y
- Se escoge R^2 entre un radical trifluorometoxi, un radical trifluorometilo, un radical metoxi y un radical metoxietoxi, preferiblemente escogido entre un radical trifluorometoxi y un radical trifluorometilo; y
- R^3 representa hidrógeno; y

ES 2 330 023 T3

- R⁴ representa -S(O)₂-R⁶, -C(=O)-O-R⁷ o -C(=O)-NHR¹⁰,

los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y las posibles formas oxidadas, especialmente óxidos de amina, al igual que los solvatos e hidratos de estos compuestos;

y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

7. Compuestos de acuerdo a la Reivindicación 1, escogidos entre:

- 6-metil-N-[3-[[1-(metilsulfonyl)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluoro-metoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[(1-acetil-4-piperidinil)oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- metil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- etil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- fenilmetil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 2-metilpropil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 4-nitrofenil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- S-metil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-N-fenil-1-piperidin carboxamida;
- N-etil-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 6-metil-N-[3-[[1-[(1-metiletil)sulfonyl]-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 6-metil-N-[3-[[1-(fenilsulfonyl)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 6-metil-N-[3-[[1-[(fenilmetil)sulfonyl]-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[[1-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl]-4-piperidinil]oxi]-fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[[1-(butilsulfonyl)-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-(4-metoxifenil)-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- etil N-[[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidinil]carbonil]glicinato;
- 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-N-2-propenil-1-piperidin carboxamida;
- N-butil-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-N-(fenilmetil)-1-piperidin carboxamida;
- metil 2-[[[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidinil]carbonil]amino]benzoato;

ES 2 330 023 T3

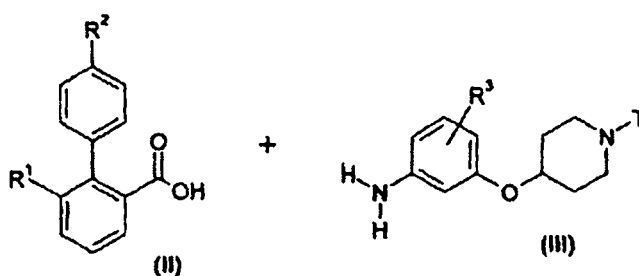
- N-(3-cianofenil)-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]-carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 5 • N-[4-(metiltio)fenil]-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-N-(2-feniletil)-1-piperidin carboxamida;
- 10 • N-hexil-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- butil N-[[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidinil]carbonil] glicinato;
- 15 • 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-N-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1-piperidin carboxamida;
- N-[4-(dimetilamino)fenil]-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 20 • N-[(4-metoxifenil)metil]-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- metil 4-[[[4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidinil]carbonil]amino]benzoato;
- 25 • N-1,3-benzodioxol-5-il-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxamida;
- 30 • [1,1'-bifenil]-6-metil-N-[[3-[(1-(fenilmetil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)-2-carboxamida;
- [1,1'-bifenil]-6-metil-N-[3-[[1-(2-tienilmetil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)-2-carboxamida;
- 35 • N-[3-[[1-(2-benzofuranilmetil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- metil 4-[3-[[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 40 • metil 4-[3-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 2-metoxietil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 45 • 2-metoxietil 4-[3-[[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 2-metoxietil 4-[3-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 50 • etil 4-[3-[[[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- N-[3-[[1(4 metoxibenzoil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[[1-(5-isoxazolilcarbonil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 55 • N-[3-[[1-[2-(4-metoxifenil)acetil]-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[[1-[2-(acetiloxi)acetil]-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 60 • N-[3-[[1-(3,4-dimetoxibenzoil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-6-metil-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- N-[3-[[1-(4-nitrobenzoil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 65 • N-[3-[[1-(5-isoxazolilcarbonil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;

- 6-metil-N-[3-[[1-[(2E)-1-oxo-2-butenil]-4-piperidinil]oxi]fenil]-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 6-metil-N-[3-[[1-(2-metil-1-oxopropil)-4-piperidinil]oxi]fenil]-1-4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- metil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]-amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- metil 4-[3-[[[4'-metoxi[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 1,1-dimetiletil 4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]-carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 1,1-dimetiletil-4-[3-[[[4'-metoxi[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenoxi]-1-piperidin carboxilato;
- 6-metil-N-[3-(4-piperidiniloxi)fenil]-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
- 2-metoxietil-4-[3-[[[6-metil-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]-carbonil]amino]fenoxi]-1-piperidin carboxilato,

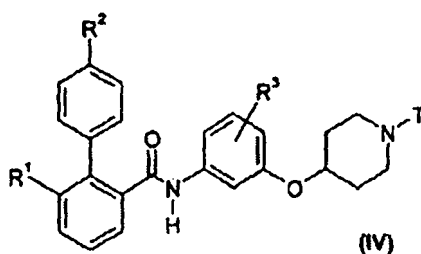
los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas, y formas opcionalmente oxidadas, especialmente óxidos de amina, al igual que los solvatos e hidratos de estos compuestos;

y también las posibles sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un ácido o una base.

8. Proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque reaccionan un ácido de la fórmula (II) y una amina de la fórmula (III) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

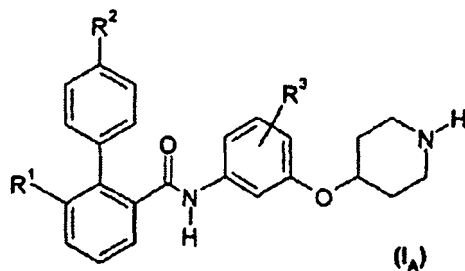


en el cual T representa un grupo lábil de protección, y R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la Reivindicación 1, para producir los compuestos de la fórmula (IV):



en la cual T, R^1 , R^2 y R^3 son como se definió anteriormente,

la función lábil de protección T es removida para producir los compuestos de la fórmula (I_A), que es un caso especial de los compuestos de la fórmula (I) para la cual R⁴ representa hidrógeno:



en la cual T, R¹, R² y R³ son como se definió anteriormente

la amina de la fórmula (I_A) siendo luego posiblemente convertida en los derivados de amina que forman el conjunto de compuestos de la fórmula (I), en la cual R⁴ es como se define en la Reivindicación 1, con la excepción del hidrógeno, los compuestos de la fórmula (I) así obtenidos siendo luego posiblemente purificados, según el caso, siendo posiblemente separados, convertidos los isómeros ópticos y/o geométricos de los mismos, si así se desea, en las formas oxidadas de los mismos, especialmente óxidos de amina, o en las formas solvatadas o hidratadas de los mismos, o alternativamente formando sales con un ácido o una base, para producir las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipertrigliceridemia relacionada con diabetes, hipercolesterolemia y dislipidemia, pero también para la prevención y el tratamiento de la obesidad.