



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 312 603**

⑯ Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)

C07D 295/185 (2006.01) **C07D 407/12** (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01) **C07D 451/02** (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02753161 .5**

⑯ Fecha de presentación : **23.07.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1409477**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

⑯ Título: **Derivados de piperidina como antagonistas del receptor NMDA.**

⑯ Prioridad: **24.07.2001 HU 0103055**
10.07.2002 HU 0202213

⑯ Titular/es: **Richter Gedeon NYRT**
Gyomroi ut 19-21
1103 Budapest, HU

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

⑯ Inventor/es: **Domany, György;**
Horvath, Csilla;
Farkas, Sándor;
Bartane Szalai, Gizella;
Nagy, József;
Kolok, Sándor;
Bozo, Eva;
Borza, István;
Vago, István;
Bielik, Attila;
Ignaczne Szendrei, Györgyi y
Keserü, György

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

⑯ Agente: **Gil Vega, Víctor**

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 piperidina como antagonistas del receptor NMDA.

5 La presente invención está relacionada con nuevos derivados amida de ácido carboxílico que son antagonistas del receptor NMDA o son intermedios en la preparación de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) son canales catiónicos de entrada a ligandos embebidos en las membranas celulares de las neuronas. La sobreactivación de los receptores NMDA mediante glutamato, su ligando natural, puede llevar a la sobrecarga de calcio de las células. Esto puede desencadenar una cascada de sucesos intracelulares que alteran la función celular y al final pueden conducir a la muerte de neuronas (TINS, **10**, 299-302 (1987)). Los antagonistas de los receptores NMDA se pueden utilizar para tratar diversos trastornos que vienen acompañados por 15 una excesiva liberación de glutamato, el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central.

El conocimiento de la estructura del receptor NMDA, su función y farmacología se ha extendido debido a los recientes logros de la biología molecular. Los receptores NMDA son uniones heteroméricas formadas por al menos una subunidad NR1 y al menos una de las cuatro diferentes subunidades NR2 (NR2A-D). Tanto la distribución espacial 20 en el SNC como la sensibilidad farmacológica de los receptores NMDA formados por varias subunidades NR2 son diferentes. En particular, es interesante la subunidad NR2B debido a su restringida distribución (con densidades más elevadas en el cerebro anterior y en la sustancia gelatinosa de la médula espinal). Se dispone de compuestos selectivos para este subtipo [Curr. Pharm. Des., **5**, 381-404 (1999)] que han resultado ser eficaces en modelos animales de apoplejía [Stroke, **28**, 2244-2251 (1997)], traumatismos cerebrales [Brain Res., **792**, 291-298 (1998)], la enfermedad 25 del Parkinson [Exp. Neurol., **163**, 239-243 (2000)], dolores neuropáticos e inflamatorios [Neuropharmacology, **38**, 611-623 (1999)]. Además, se supone que los antagonistas selectivos del subtipo NR2B de los receptores NMDA no tienen ningún o casi ningún efecto secundario adverso típico de los causados por los antagonistas no selectivos de los receptores NMDA, tales como efectos psicomiméticos como aturdimiento, dolor de cabeza, alucinaciones, disforia y 30 alteraciones de la función cognitiva y motora.

30 El antagonismo NMDA selectivo del subtipo NR2B se puede lograr con compuestos que se unen específicamente a y actúan sobre un sitio modulador alostérico de la subunidad NR2B que contiene receptores. Este sitio de unión puede ser caracterizado por estudios de desplazamiento (de unión) con radioligandos específicos, como [¹²⁵I]-ifenprodil [J. Neurochem., **61**, 120-126 (1993)] o (³H)-Ro 25,6981 [J. Neurochem., **70** 2147-2155 (1998)]. Puesto que el ifenprodil 35 fue el primer, si bien no suficientemente específico, ligando conocido de este receptor, se le ha dado el nombre de sitio de unión ifenprodil.

En la literatura se dan a conocer compuestos análogos de estructura similar a los derivados de la amida de ácido carboxílico de Fórmula I.

40 El Centro de Florida de Compuestos Heterocíclicos (Departamento de Química de la Universidad de Florida, 117200, Gainesville, Florida, 32611-7200, USA) proporciona cantidades en miligramos de tres compuestos de Fórmula (I) para hacer ensayos biológicos: ácido N-(4-bromofenil)-4-(fenilmetil)-1-piperidinacetamida, ácido 4-[[oxo (4-(fenilmetil)-1-piperidinil)acetil]amino]benzoico y ester etílico de ácido 4-[[oxo(4-(fenilmetil)-1-piperidinil)acetil]amino]benzoico.

45 Los derivados oxo-etilamino se describen como compuestos intermedios de los inhibidores de la trombina [Bioorg. Med. Chem. Letters, **9**, 925. (1999)]. Esta publicación no describe el efecto antagonista del receptor NMDA.

50 En la patente N° US 6.048.900 se menciona el N-(4-benzoilfenil)-4-(fenilmetil)-1-piperidinacetamida como un antagonista selectivo del receptor del neuropeptido Y.

55 En la patente N° AU 639529 se describe el N-(2-formil-6-metilfenil)-4-(fenilmetil)-1-piperidinacetamida como un compuesto intermedio del derivado carboestirilo, que se emplea como antiarrítmico.

Las aminoacetarilidas son conocidas también como agentes anestésicos locales y antifibrilatorios [Rev. Chim. (Bucharest, **33**(7), 601. (1982); CA **97**: 174467a].

60 En las solicitudes internacionales de patente WO90/14087, WO90/14088, WO97/23202, WO97/23214, WO97/23215, WO97/23216, WO97/23458, WO99/21539, WO2000/25109, EP648.744 y US 5.436.255 se describen derivados de la piperidina y análogos sustituidos con fenoles o equivalentes fenol que tienen actividad antagonista NMDA selectiva NR2B. Compuestos que contienen una subestructura 2-benzoxazolinona con la misma actividad biológica están descritos en las solicitudes internacionales de patente WO98/18793 y WO2000/00197. En los documentos WO2001/30330, WO2001/32171, WO2001/32174, WO2001/32177, WO2001/32179, WO2001/32615 y 65 WO2001/32634 están descritos otros antagonistas NMDA selectivos NR2B con estructuras heterocíclicas condensadas.

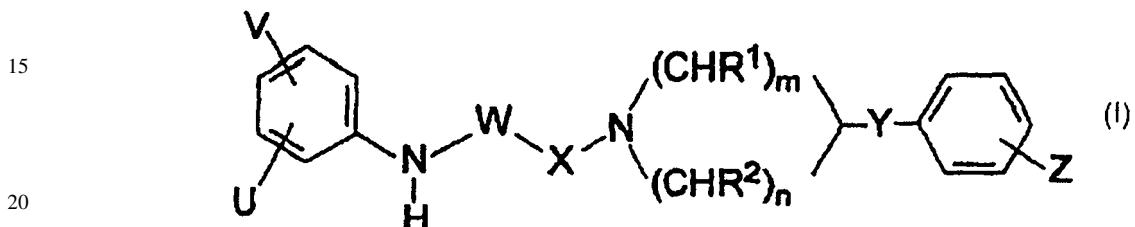
No obstante, siguen siendo necesarios nuevos antagonistas NMDA cuyo objetivo sea el receptor NR2B.

Sumario de la invención

Sorprendentemente se encontró que los nuevos derivados de amida de ácido carboxílico de Fórmula (I) de la presente invención eran antagonistas funcionales de los receptores NMDA y que alcanzan los receptores NMDA 5 primordialmente vía unión al sitio de unión ifenprodil. Por tanto se piensa que son antagonistas específicos del subtipo NR2B.

Descripción detallada de la invención

10 Por consiguiente, la presente invención está relacionada en primer lugar con los derivados de amida de ácido carboxílico de Fórmula (I)



en la que:

25 $-(CHR^1)_m$ y $-(CHR^2)_n$ son ambos grupos $-CH_2-CH_2-$,

los grupos vecinos V y U forman juntos y con uno o más heteroátomos adicionales, idénticos o diferentes, y los 30 grupos $-CH=$ y/o $-CH_2-$ o un anillo homo o heterocíclico de 4 a 7 componentes el cual está opcionalmente sustituido con oxo, tioxo, metilo o trifluorometilo, preferiblemente un anillo morfolina, pirrol, pirrolidina, oxo- o tioxo- pirrolidina, pirazol, pirazolidina, imidazol, imidazolidina, oxo- o tioxo-imidazol o imidazolidina, 1,4-oxazina, oxazol, oxazolidina, oxo- o tioxo-oxazolidina, o 3-oxo-1,4-oxazina,

W es $-CO-$, $-CH_2-$ ó un grupo $-CH(-alquilo-)$, siendo alquilo un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de C,

35 Y es un átomo de oxígeno, o bien un grupo alquíleno(C_1-C_4), alquiníleno(C_2-C_4), cicloalquíleno, aminocarbonilo, $-NH-$, $-N(alquilo)-$, $-CH_2O-$, $-CH(OH)-$, $-OCH_2-$, donde alquilo significa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de C,

Z es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo nitro, amino, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), ciano, trifluorometilo, hidroxilo o carboxilo,

40 y sus antípodas ópticos o racematos y/o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico formadas con ácidos y bases.

Otros objetos de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos amida de 45 ácido carboxílico de Fórmula (I) ó sus antípodas ópticos o racematos o sales de los mismos como ingredientes activos.

Otro objeto de la invención es el procedimiento de producción de los compuestos amida de ácido carboxílico de Fórmula (I).

50 Otro objeto de la invención es la utilización de una cantidad efectiva o de cantidades efectivas de un derivado amida de ácido carboxílico de Fórmula (I) y/o de sus racematos, antípodas ópticos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos formadas con ácidos o sales como tales o en combinación con vehículos, materiales de carga y aquellos similares habitualmente empleados en farmacia, para la fabricación de un agente para el tratamiento y el alivio de los síntomas de las siguientes enfermedades en mamíferos, incluyendo al ser humano: lesiones traumáticas del cerebro 55 de la médula espinal, deterioro neuronal relacionado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), esclerosis lateral amiotrófica, tolerancia y/o dependencia al tratamiento del dolor con opioides, síndromes de abstinencia de, por ejemplo, el alcohol, opioides o cocaína, trastornos isquémicos del SNC, trastornos neurodegenerativos crónicos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, estados de dolor crónicos y no crónicos, tales como dolor neuropático o relacionado con el cáncer, epilepsia, ansiedad, depresión, 60 migraña, psicosis, espasmos musculares, demencias de diversos orígenes, hipoglicemia, trastornos degenerativos de la retina, glaucoma, asma, tinnitus o perdida de oído inducida por antibióticos aminoglicósidos.

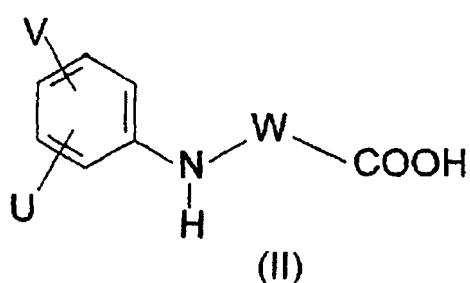
Otro objeto de la presente invención son estos compuestos para su utilización en el tratamiento o el alivio de los 65 síntomas de las enfermedades anteriormente mencionadas.

Los nuevos derivados amida de ácido carboxílico de Fórmula (I) de la presente invención son antagonistas muy eficaces y altamente selectivos del receptor NMDA y, además, la mayoría de los compuestos son antagonistas selectivos del subtipo NR2B del receptor NMDA.

ES 2 312 603 T3

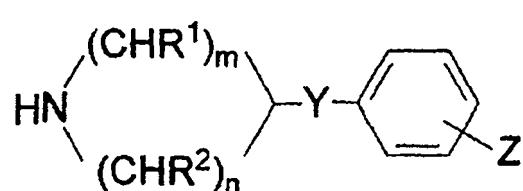
Según la invención, los compuestos de amida de ácido carboxílico de Fórmula (I) se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos:

- a) Haciendo reaccionar un ácido carboxílico de Fórmula (II)



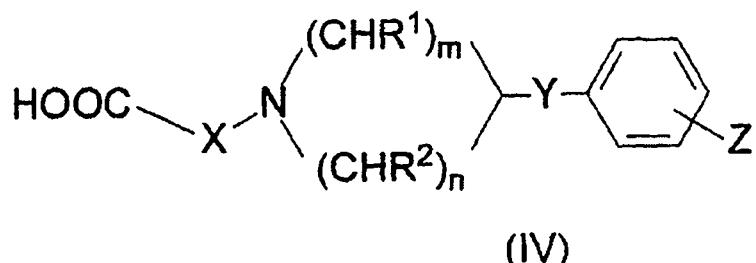
en la que el significado de U, V y W es el dado para la Fórmula (I)

ó de un derivado reactivo del mismo con una amina de Fórmula (III)

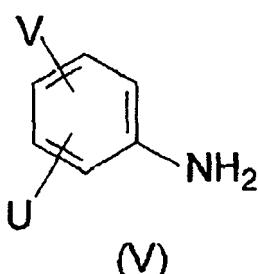


en la que el significado de R^1 , R^2 , Y, Z, n y m es el dado anteriormente para la Fórmula (I), ó

- b) Para producir compuestos de Fórmula (I) con un grupo -CO- en lugar de W, en la que el significado de R¹, R², Y, Z, U, V, X n y m es el dado anteriormente para la Fórmula (I), un ácido carboxílico de Fórmula (IV)



en la que el significado de X, R¹, R², Y, Z, n y m es el descrito anteriormente para la Fórmula (I), ó un derivado reactivo del mismo, se hace reaccionar con una amina de Fórmula (V)



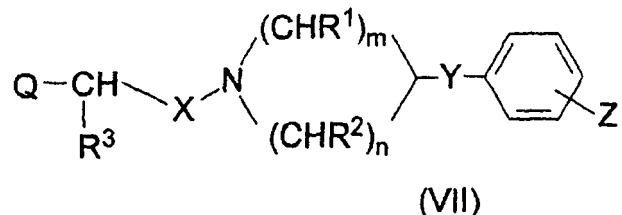
en la que el significado de U y V es el dado para la Fórmula (I), ó

ES 2 312 603 T3

- c) Para producir compuestos de Fórmula (I) con un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{alquilo})-$ en lugar de W, siendo alquilo un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de C y el significado de R^1 , R^2 , Y , Z , U , V , X , n y m es el dado anteriormente para la Fórmula (I), un derivado halógeno de un compuesto de Fórmula (VII)

5

10



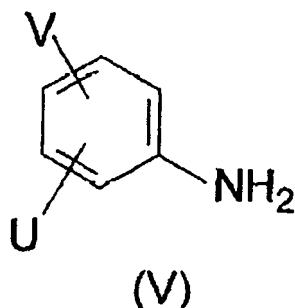
15

en la que Q es un átomo de halógeno, R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) y X, R^1 , R^2 , Y, Z, n y m son como se han descrito anteriormente para la Fórmula (I), reacciona con una amina de Fórmula (V)

20

25

30



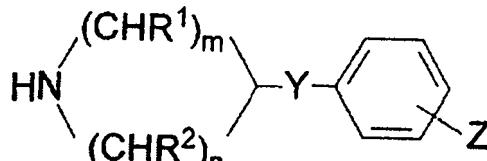
35

en la que el significado de U y V es el dado anteriormente para la Fórmula (I), o

- d) una amina secundaria de Fórmula (III)

40

45



50

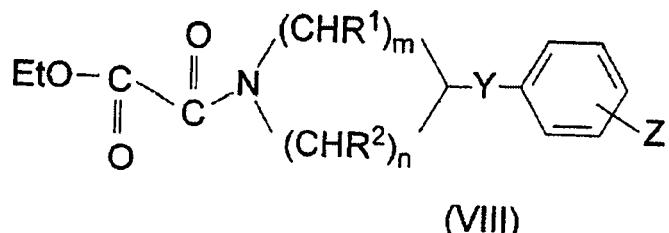
en la que R^1 , R^2 , m , n , Y y Z tienen el mismo significado que el dado para la Fórmula (I), reacciona con etil oxalil cloruro en presencia de una base de soporte sólida en diclorometano,

55

el compuesto éster obtenido de Fórmula (VIII)

60

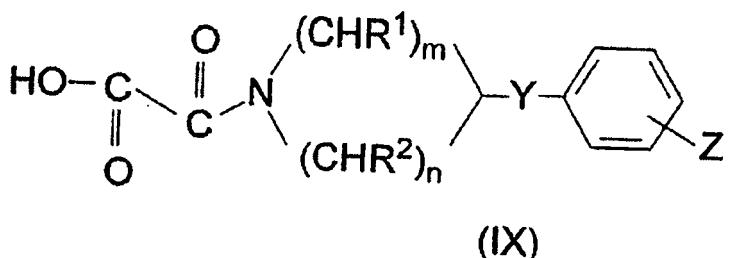
65



en la que R^1 , R^2 , m, n, Y y Z tienen el mismo significado que el dado para la Fórmula (I), se saponifica con una resina intercambiadora de aniones de alta alcalinidad en etanol y el ácido de oxalamida obtenido de Fórmula (IX)

5

10



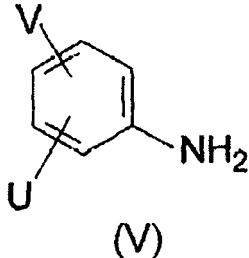
15

en la que R^1 , R^2 , m, n, Y y Z tienen el mismo significado que el dado para la Fórmula (I), se hace reaccionar con una amida de Fórmula (V)

20

25

30



en la que el significado de U y V es el dado anteriormente para la Fórmula (I), en una mezcla diclorometano/dimetilformamida en presencia de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida,

y los compuestos obtenidos de Fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , Y, Z, U, V, X, W, n y m son tal como se definen anteriormente, en caso dado, se pueden transformar en otro compuesto de Fórmula (I) mediante la introducción de más sustituyentes y/o mediante la modificación y/o eliminación de los ya existentes y/o mediante la formación de sales con ácidos y/o mediante liberación del derivado de amida de ácido carboxílico de Fórmula (I) de las sales de adición ácido obtenidas gracias a su tratamiento con una base y/o el derivado de amida de ácido carboxílico libre de Fórmula (I) se transforma en una sal mediante su tratamiento con una base y/o se resuelve según sus antípodas ópticos.

La formación del enlace amida se lleva a cabo preferentemente preparando un derivado activo a partir de un ácido carboxílico de Fórmula (II) o (IV), que se hace reaccionar con una amina de Fórmula (III) o (V), preferiblemente en presencia de una base.

La transformación de un ácido carboxílico en un derivado activo se puede llevar a cabo *in situ* durante la formación del enlace amida en un disolvente adecuado (por ejemplo dimetilformamida, acetonitrilo, hidrocarburos clorados o hidrocarburos). Los derivados activos pueden ser cloruros de ácido (por ejemplo preparados a partir del ácido carboxílico con cloruro de tionilo), anhídridos mixtos (por ejemplo preparados a partir del ácido carboxílico con cloroformiato de isobutilo en presencia de una base, por ejemplo trietilamina), ésteres activos (por ejemplo preparados a partir del ácido carboxílico con hidroxibenzotriazol y dicitohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) en presencia de una base, por ejemplo trietilamina), azidas de ácido (por ejemplo preparadas a partir de hidrazidas de ácido carboxílico). Los derivados activos se pueden preparar entre temperatura ambiente y 0°C. Se añade una amina adecuada de Fórmula (III) o (V) como base o como sal formada con un ácido inorgánico a la solución o suspensión así obtenida, en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, que es necesaria para la liberación de la amina. Las reacciones de condensación van seguidas por una cromatografía en capa fina. El tiempo de reacción necesario es de 6-20 horas. La preparación de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo siguiendo diferentes métodos.

La formación del enlace amida se lleva a cabo preferiblemente poniendo a reflujo en un disolvente adecuado una amina de Fórmula (V) con un compuesto halogenado de Fórmula (IV) o (VII) en presencia de una base orgánica (por ejemplo trietilamina, piridina, piperidina) o de una base inorgánica (por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico) y yoduro de sodio. El disolvente adecuado puede ser bien aprótico (por ejemplo tolueno, hidrocarburos clorados) o un disolvente aprótico dipolar (por ejemplo una cetona, acetonitrilo o dimetilformamida). Las reacciones

ES 2 312 603 T3

van seguidas de una cromatografía en capa fina. El tiempo de reacción necesario es de 20-50 horas. La preparación de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo siguiendo métodos diferentes.

- Cuando la mezcla de reacción es una suspensión, el precipitado se filtra, se lava con agua y/o con un disolvente orgánico y se recristaliza a partir de un disolvente adecuado para dar como resultado un producto puro. Si la cristalización no da lugar a un producto puro, entonces se puede utilizar la cromatografía en columna para su purificación. La cromatografía en columna se lleva a cabo en fase normal utilizando Kieselgel 60 como adsorbente y diferentes sistemas de disolventes, por ejemplo tolueno/metanol, cloroformo/metanol o tolueno/acetona como eluyentes. Si la mezcla de reacción es una solución en la fase final de acilación o alquilación, entonces se concentra y el residuo se recristaliza o purifica por cromatografía de columna tal y como se describe anteriormente. La estructura de los productos se determina por espectrometría de masas, de IR y RMN.

Los derivados amida de ácido carboxílico de Fórmula (I) obtenidos, independientemente del método de preparación, si es el caso se pueden transformar en otro compuesto de Fórmula (I) mediante la introducción de más sustituyentes y/o modificando y/o eliminando los ya existentes y/o mediante la formación de sales con ácidos y/o liberando el derivado amida de ácido carboxílico de Fórmula (I) de las sales de adición de ácido obtenidas mediante su tratamiento con una base y/o el derivado de amida de ácido carboxílico de Fórmula (I) libre se puede transformar en una sal mediante su tratamiento con una base.

Por ejemplo, la separación de los grupos metilo y bencilo de los grupos metoxi y benciloxi, representados por Z, da como resultado derivados fenol. La eliminación del grupo bencilo se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica o con una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético; la separación del grupo metilo se puede llevar a cabo con tribromuro de boro en diclorometano. Los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxi fenólico libre se pueden transformar en derivados aciloxi o sulfoxi con diferentes agentes acilantes o de sulfonación. Las reacciones se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente en hidrocarburos clorados utilizando cloruro de ácido o anhídrido de ácido como agente acilante en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o carbonato sódico). Los derivados amida de ácido carboxílico de Fórmula (I) que contienen un grupo nitró (I) se pueden transformar en aminas por hidrogenación catalítica y tales aminas pueden reaccionar a su vez para obtener las amidas de ácido del mismo modo descrito para la acilación de los grupos hidroxi fenólicos. Los grupos hidroxi libres pueden ser esterificados mediante anhídridos de ácido o halogenuros de ácido en presencia de una base.

Los ácidos carboxílicos de Fórmula (II) o (IV), las aminas primarias y secundarias de Fórmula (III) o (V) y los compuestos halogenados de Fórmula (VII) están disponibles comercialmente o bien se pueden sintetizar siguiendo diversos métodos bien conocidos. La síntesis de algunos ácidos carboxílicos de Fórmula (II) o (IV) o de los compuestos halogenados de Fórmula (VII) que no están comercializados se describe en los Ejemplos. Siguiendo estos procedimientos se pueden preparar aquellos ácidos carboxílicos de Fórmula (II) o (IV) o los compuestos halogenados de Fórmula (VII) que no están comercializados.

40 *Protocolos experimentales*

45 *Valoración de la potencia funcional del antagonista NMDA de los compuestos en cultivos primarios de neuronas corticales de rata basada en la medición de la concentración de calcio intracelular mediante un lector de placas de un fluorímetro*

Se sabe que durante el desarrollo postnatal la composición de las subunidades de los receptores neuronales NMDA cambia. Un cambio similar se ha detectado en los cultivos celulares neuronales [Eur. J. Neurosci., **10**, 1704-1715 (1998)]. Según los datos de la documentación disponible y nuestros propios exámenes inmunocitoquímicos, cuando se cultivan células neuronales *in vitro* durante 4-7 días se expresa la subunidad NR2B de forma predominante, junto con la subunidad NR1. Por tanto, el test funcional del antagonismo NMDA en dichas células refleja principalmente una acción sobre los receptores que contienen la subunidad NR2B. Puesto que se sabe que los receptores NMDA son permeables a los iones calcio cuando se les excita, el alcance de la activación del receptor NMDA y su inhibición por los antagonistas funcionales se puede caracterizar midiendo el aumento de la concentración de calcio intracelular después de la aplicación de agonista (NMDA) sobre las células. Puesto que existe una gran homología secuencial entre los receptores NMDA humanos y de rata (del 99, 95, 97% para las subunidades NR1, NR2A y NR2B respectivamente), se piensa que existe muy poca o ninguna diferencia en su sensibilidad farmacológica. De ahí que los resultados obtenidos con los receptores NMDA de rata (clonados o naturales) se pueden muy bien extrapolar a los de los seres humanos.

60 Las mediciones de calcio intracelular se llevan a cabo en cultivos celulares neocorticales primarios obtenidos a partir de embriones de rata Charles River de 17 días [para los detalles de la preparación del cultivo celular neocortical, ver Johnson, M. I.; Bunge, R. P. (1992): Primary cell cultures of peripheral and central neurons and glia. In: Protocols for Neural Cell Culture, eds: Fedoroff, S; Richardson, A.; The Humana Press Inc., 13-38] Despues de su aislamiento, las células se colocan en microplacas estándar de 96 pocillos y los cultivos se mantienen en una atmósfera del 95% de aire, 5% de CO₂ a 37°C hasta su análisis.

ES 2 312 603 T3

Después de 4-7 días *in vitro*, los cultivos se utilizan para realizar la medición del calcio intracelular. Se cargan las células con un tinte fluorescente sensible al Ca^{2+} , Fluo-4/AM (2-2,5 μM) antes de su análisis. La carga se detiene lavando dos veces las células con la solución utilizada también durante la medición (NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, HEPES 5 mM [ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperacinetano-sulfónico], HEPES-Na 5 mM, glucosa 20 mM, glicina 5 μM , pH=7,4). Posteriormente, se añade el compuesto del ensayo disuelto en la solución anterior (90 μl /pocillo). Las mediciones del calcio intracelular se realizan con un fluorímetro lector de placas. Mediante la aplicación de NMDA 40 μM en el Fluo-4-fluorescencia, que refleja la concentración de calcio intracelular, se induce una subida de la misma. Se valora la potencia inhibidora del compuesto del ensayo midiendo la reducción de la elevación del calcio en presencia de diferentes concentraciones de compuesto. Después de realizar la medición, se aplica un procedimiento de calibración 10 estandar [Meth. Cell. Biol., **40**, 155-181 (1994)] para convertir los datos de fluorescencia en valores de concentración de calcio.

La potencia de inhibición de un compuesto a un sólo punto de concentración se representa como el porcentaje de inhibición de la respuesta NMDA de control. Las curvas sigmoidales concentración/inhibición se ajustan con los 15 datos y se definen los valores IC_{50} como la concentración que produce la mitad de la máxima inhibición que se podría lograr con el compuesto. Los valores medios IC_{50} se obtienen al menos a partir de tres experimentos independientes.

20 *Determinación del enlace de los compuestos a la subunidad NR2B mediante el ensayo de enlace [^3H]-Ro 25,6981*

El método es esencialmente similar al descrito por Mutel y col. [J. Neurochem., **70**, 2147-2155 (1998)], excepto la temperatura de incubación y la concentración de radioligandos. En resumen, se asilan las membranas del cerebro anterior de ratas Wistar macho. Se incuban en presencia y ausencia del compuesto a ensayar durante 2 horas y a 25 temperatura ambiente. Se determina el enlace no específico utilizando 10 μM de Ro-25,6981, que normalmente es inferior al 7% del enlace total. La concentración de radioligando aplicada (^3H -Ro-25,6981) es de 4 nM. Los valores IC_{50} (concentraciones inhibidoras del 50%) se determinan a partir de los ajustes sigmoidales trazados sobre las curvas concentración-desplazamiento.

30 *La actividad biológica de los componentes*

En la Tabla 1 se citan los valores IC_{50} de los ejemplos de compuestos de la presente invención seleccionados en referencia al antagonismo NMDA funcional y en los tests de enlace y se comparan con los determinados para los 35 compuestos de referencia más potentes conocidos.

Los compuestos de la presente invención muestran valores IC_{50} inferiores a 50 μM en el antagonismo NMDA funcional y en los tests de enlace. De modo que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención 40 son antagonistas NMDA específicos del subtipo NR2B. Algunos compuestos tienen una potencia superior a la de los componentes de referencia conocidos (ver Tabla 1).

45 (Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

TABLA 1

Actividad de antagonista NMDA/enlace de los compuestos en neuronas naturales/membranas neuronales de rata

Código ID del compuesto	NMDA IC ₅₀ (μM)	Enlace-Ro IC ₅₀ (μM)	Código referencia del compuesto	NMDA IC ₅₀ (μM)	Enlace-Ro IC ₅₀ (μM)
70001623	0,0007	0,0047	CI-1041	0,0066	0,004
70001824	0,0014	0,0044	Co-101244	0,023	0,0033
70001861	0,0024	0,0055	EMD 95885	0,035	0,0072
70001620	0,0032	0,018	CP 101.606	0,041	0,0084
70001863	0,048	0,091	Co-111103	0,060	0,0084
70001844	0,113	0,214	Ro 25,6981	0,159	0,0059
70001843	0,533	0,972	ifenprodil	0,483	0,096
70001759	4,71	>30			

IC₅₀ NMDA: el IC₅₀ se determina mediante un ensayo de concentración de Ca²⁺ intracelular en las neuronas corticales. **IC₅₀ Enlace-Ro:** el IC₅₀ se determina mediante un ensayo de enlace [³H]-Ro 25,6981 en las membranas cerebrales de la rata.

Los compuestos de referencia son los siguientes:

CI-1041: 6-{2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanosulfinil}-3H-benzoxazol-2-ona

Co-101244: 1-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]-4-hidroxi-4-(4-metilbencil)piperidina

EMD95885: 6-[[3-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]propionil]-2,3-dihidro benzoxazol-2-ona

CP-101.606: (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol

Co-111103: 1-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]-4-(4-fluorobencil)piperidina

Ro 256981: R-(R*,S*)-1-(4-hidroxifenil)-2-metil-3-[4-(fenilmethyl)piperidin-1-il]-1-propanol

Ifenprodil: *eritro*-2-(4-bencilpiperidin)-1-(4-hidroxifenil)-1-propanol

55 Test de la formalina en ratones para medir la eficacia *in vivo*

Se sabe que la inyección de formalina diluida en la pata trasera de las ratas o ratones produce un comportamiento asociado al dolor bifásico que se mide como el tiempo empleado en lamer/morder la pata herida. La segunda fase se define generalmente como el conjunto de sucesos asociados al dolor que se detecta en el intervalo comprendido entre los 15-60 minutos transcurridos después de la inyección de formalina. Se sabe que los receptores NMDA están implicados en la segunda fase de la respuesta a la inyección de formalina y que esta respuesta comportamental es sensible al bloqueo de los receptores NMDA [Dickenson, A. y Besson J.-M. (Editors): Capítulo 1, pp. 6-7: Animal models of Analgesia; y Capítulo 8, pp. 180-183: Mechanism of Central Hypersensitivity: Excitatory Amino Acid Mechanisms and Their Control- In Pharmacology of Pain. Springer-Verlag (Berlín) 1997]. Por lo tanto, hemos utilizado la segunda fase de la prueba de la formalina para determinar la eficacia de los componentes *in vivo*. Se considera que la inhibición de la segunda fase de la respuesta significa que se está produciendo un efecto analgésico frente al dolor persistente inducido químicamente [Hunskaar, S. y col.: Formalin Test in Mice, a Useful Technique for Evaluating Mild Analgesics, Journal of Neuroscience Methods, 14 (1985) 69-76].

ES 2 312 603 T3

Se utilizaron ratones NMRI Charles River albinos machos (20-25 g). Antes del experimento se retiró la comida sólida durante 16 horas, aunque los animales tenían libre acceso a una solución de glucosa al 20%. Se dejó a los animales un periodo de aclimatación de una hora en un cilindro de cristal (c.c de 15 cm de diámetro), luego se los trasladó a un cilindro idéntico con un espejo colocado detrás para facilitar la observación. Se suspendieron las sustancias a testar en una solución de tween-80 al 5% (10 ml por kg de peso corporal) y se administraron oralmente por alimentación forzada 15 minutos antes de la inyección de formalina (20 μ l de formalina al 1% en 0,9% de solución salina en inyección subcutánea en la superficie dorsal de la pata trasera derecha). Se midió el tiempo empleado en lamer y morder la pata inyectada 20 a 25 minutos después de inyectar la formalina. Para determinar el valor ED₅₀, se administraron varias dosis (al menos cinco) de las sustancias a ensayar a grupos de 5 ratones y se representaron los resultados en de tiempo de inhibición empleado en lamer con relación a un grupo de control observado el mismo día. Se calcularon los valores ED₅₀ (es decir la dosis que resulta en una 50% de inhibición) mediante el ajuste de la curva sigmoidal de Boltzman.

15

TABLA 2

Valores ED₅₀ de los compuestos seleccionados

20

Código ID de los compuestos	ED₅₀ (mg/kg p.o.)
45-70001598	0,46
45-70002346	0,48
45-70002407	4,4
45-70001620	6,9
CI-1041	5,3 mg/kg
Co-101244	>20 mg/kg*
EMD 95885	5,9 mg/kg
CP-101.606	>20 mg/kg*
Co-111103	>20 mg/kg*
Ro-256981	>20 mg/kg*
*: no se determinó el valor ED₅₀ cuando la inhibición era inferior al 50% con una dosis de 20 mg/kg, p.o.	

45

Entre los trastornos que se pueden tratar beneficiosamente con los antagonistas NMDA están los traumatismos cerebrales [Neurol. Res., **21**, 330-338 (1999)] o de la médula espinal [Eur. J. Pharmacol., **175**, 165-74 (1990)], las enfermedades neuronales asociadas al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) [Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., **1998**, 38159-77], la esclerosis lateral amiotrófica [Neurol. Res., **21**, 309-12 (1999)], la tolerancia o dependencia a los tratamientos del dolor con opiáceos [Brain. Res., **731**, 171-181 (1996)], los síndromes de abstinencia de por ejemplo el alcohol, los opiáceos o la cocaína [Drug and Alcohol Depend., **59**, 1-15 (2000)], los espasmos musculares [Neurosci. Lett., **73**, 143-148 (1987)], las demencias de diversos orígenes [Expert. Opin. Invest. Drugs, **9**, 1397-406 (2000)]. El antagonista NMDA también puede ser útil para el tratamiento de la isquemia cerebral de cualquier origen (por ejemplo por ataques súbitos, cirugía del corazón), los trastornos neurodegenerativos crónicos, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad del Parkinson, la enfermedad de Huntington, los estados de dolor (postraumáticos o postoperatorios) y el dolor crónico, como el dolor neuropático o el dolor asociado al cáncer, la epilepsia, la ansiedad, depresión, migrañas, psicosis, hipoglucemia, trastornos degenerativos de la retina (por ejemplo retinitis causada por el citomegalovirus), glaucoma, asma, tinnitus, hipoacusia producida por antibióticos aminoglicósidos [Drug News Perspect **11**, 523-569 (1998) y en la solicitud internacional de patente WO 00/00197].

65

Por consiguiente, se pueden utilizar beneficiosamente cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de los traumatismos cerebrales o de la médula espinal, las enfermedades neuronales asociadas al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la esclerosis lateral amiotrófica, la tolerancia y/o dependencia al tratamiento opiáceo del dolor, los síndromes de abstinencia de por ejemplo el alcohol, los opiáceos o la cocaína, la

neuroisquemia, los trastornos neurodegenerativos crónicos, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad del Parkinson, la enfermedad de Huntington, los estados de dolor y estados de dolor crónicos, como el dolor neuropático o el dolor asociado al cáncer, la epilepsia, la ansiedad, depresión, las migrañas, la psicosis, los espasmos musculares, la demencia de cualquier origen, la hipoglucemia, los trastornos degenerativos de la retina, el glaucoma, asma, tinnitus, 5 la hipoacusia producida por antibióticos aminoglicósidos.

Los compuestos de la invención así como sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico se pueden utilizar como tales o de manera conveniente en forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones (medicamentos) pueden estar en forma sólida, líquida o semilíquida y se les puede añadir adyuvantes farmacéuticos 10 y sustancias adicionales que son habitualmente empleadas en la práctica, tales como vehículos, excipientes, diluyentes, estabilizantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes que intervienen en la presión osmótica y en el pH, aditivos de sabor o aromatizantes, así como aquellos aditivos que permiten o proporcionan la formulación farmacéutica.

15 La dosis necesaria para que ejerzan su efecto terapéutico puede variar ampliamente y se ajustará a las necesidades del individuo en cada caso particular, dependiendo de la fase en que se halle la enfermedad, las condiciones físicas y el peso corporal del paciente a tratar, así como de la sensibilidad del paciente al principio activo, la vía de administración y el número de tratamientos diarios. El médico tratante experto en la materia, con el conocimiento del paciente a tratar, determinará de manera segura la dosis efectiva de principio activo que se deberá usar.

20 Según la presente invención, en las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo, la cantidad de éste es, normalmente, de entre 0,01 y 100 mg por dosis unitaria. Naturalmente es posible que la cantidad de principio activo de algunas composiciones esté por encima o por debajo de los límites citados anteriormente.

25 Las formas sólidas de las composiciones farmacéuticas pueden ser por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas o ampollas de polvo que se emplean para la preparación de inyecciones. Las composiciones líquidas son, por ejemplo, las inyectables o para instilar, medicamentos líquidos, fluidos envasados y gotas. Las composiciones semilíquidas son, por ejemplo, los ungüentos, bálsamos, pomadas, mezclas agitables y supositorios.

30 Para facilitar una única administración, es recomendable que las composiciones farmacéuticas comprendan dosis unitarias que contengan la cantidad de principio activo que se ha de administrar de una sola vez, o en unas pocas partes o la mitad, un tercio, o una cuarta parte de la misma. Tales dosis unitarias están por ejemplo en los comprimidos, que se pueden dividir gracias a las hendiduras que facilitan que se puedan partir por la mitad o en cuatro partes para administrar exactamente la cantidad de principio activo necesaria.

35 Los comprimidos pueden estar cubiertos por una capa ácida soluble que asegura la liberación del contenido de principio activo tras salir del estómago. Estos comprimidos se denominan de recubrimiento entérico. También se puede lograr un efecto similar encapsulando el principio activo.

40 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden contener lactosa o almidón como excipientes, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidina o pasta de almidón como agentes aglutinantes o de granulación. Como agentes de disgregación se pueden añadir almidón de patata o celulosa microcristalina, pero también ultraamilopectina o caseína formaldehído. Como antiadhesivos y lubricantes se pueden usar talco, ácido silícico coloidal, estearina, estearato de calcio o estearato de magnesio.

45 Los comprimidos se pueden elaborar, por ejemplo, por granulación húmeda seguida de prensado. La mezcla de principios activos y excipientes, así como en caso dado parte de los compuestos disgregantes, se granulan con una solución acuosa, alcohólica o alcohólica acuosa de los agentes aglutinantes en un aparato apropiado, luego se seca el granulado. El resto de disgregantes, lubricantes y agentes antiadhesivos se añaden al granulado seco y finalmente 50 la mezcla se prensa hasta que se obtiene el comprimido. En caso dado, los comprimidos se pueden hacer con una hendidura en el centro para facilitar su administración.

55 Los comprimidos se pueden elaborar directamente prensando la mezcla del principio activo y de los componentes adicionales apropiados mediante prensado. Si es el caso, los comprimidos se pueden cubrir utilizando los aditivos habituales en la práctica farmacéutica, por ejemplo estabilizadores, aromatizantes, colorantes, tales como azúcar, derivados de celulosa (metil- o etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etc.), polivinilpirrolidona, fosfato de calcio, carbonato de calcio, colorantes y aromatizantes alimenticios, pigmentos de óxido de hierro, etc. En el caso de las cápsulas, éstas se rellenan con la mezcla del principio activo y los compuestos adicionales.

60 Las composiciones líquidas orales, por ejemplo suspensiones, jarabes, elixires, se pueden elaborar utilizando agua, glicoles, aceites, alcoholes y agentes colorantes y aromatizantes.

Para administración vía rectal las composiciones se formulan en forma de supositorios o enemas. Los supositorios pueden contener además del principio activo un agente vehículo, llamado adeps (excipiente graso) para supositorios.

65 Los vehículos pueden ser aceites vegetales, como aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos de ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono (se prefieren los vehículos con marca comercial Witepsol). El principio activo se mezcla homogéneamente con los excipientes grasos fundidos y luego se da forma a los supositorios.

Para administración vía parenteral, las composiciones se formulan en forma de soluciones inyectables. Para elaborar la solución inyectable se disuelven los principios activos en agua destilada y/o en diferentes disolventes orgánicos, como glicol éteres, si es el caso en presencia de solubilizantes, como por ejemplo monolaurato, monooleato o monoesterato de polioxietilesorbitano (Tween 20, Tween 60, Tween 80). La solución inyectable también puede contener otros 5 agentes adicionales, como conservantes, por ejemplo tetraacetato de etilendiamina, así como agentes que ajustan el pH y tampones, y en si es el caso, anestésicos locales, como por ejemplo lidocaína. La solución inyectable que contiene el principio activo de la invención se filtra antes de introducirla en las ampollas, después de lo cual se esterilizan éstas.

Si el principio activo es higroscópico, entonces se puede estabilizar mediante liofilización.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla a ellos en ningún caso.

Ejemplo 1

15 *2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida (45 70001598)*

1a) *[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo*

20 Se añaden con agitación y gota a gota 2,5 ml (22 mmol) de etil oxalil cloruro en 20 ml de cloroformo a una solución de 2,3 g (10 mmol) de hidrocloruro de 4-(4-fluorobencil)piperidina [J. Med. Chem., **35**, 4903. (1992)] y de 4,5 ml (32 mmol) de trietilamina en 80 ml de cloroformo y a una temperatura inferior a 10°C, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. A continuación, se añaden a la mezcla 50 ml de una disolución de bicarbonato sódico al 8%, se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con 25 ml de cloroformo. Se secan las 25 capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se concentran, el residuo se trata con éter diisopropílico y se filtran los cristales, obteniéndose 2,1 g (72%) del compuesto del título. Punto de fusión: 72-74°C (diisopropil éter).

1b) *ácido [4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético*

30 Una solución de 1,18 g (21,1 mmol) de hidróxido de potasio en 3 ml de agua se añade a una solución agitada de 1,91 g (6,5 mmol) de [(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo en 15 ml de etanol. la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y después se enfriá y se acidifica con ácido clorhídrico. Se recoge la parte sólida y se lava con agua, obteniéndose 1,68 g (97,4%) del compuesto del título. Punto de fusión: 152-154°C (etanol-agua).

35 1c) *2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida*

40 Se agita a temperatura ambiente y durante 24 horas una mezcla de 3,2 g (12 mmol) de ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético, 1,4 ml (10 mmol) de trietilamina, 1,5 g (10 mmol) de 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona [Tetrahedron, **24**, 1376 (1957)], 3,8 g (10 mmol) de HBTU [hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (Advanced Chem. Tech.)] y 100 ml de dimetilformamida. Se concentra la mezcla de reacción. A continuación se añaden a la misma 150 ml de una disolución de bicarbonato sódico al 8% y 150 ml de cloroformo. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con 25 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se concentran y se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 45 60 como adsorbente (Merck) y cloroformo/metanol en una proporción de 19/1, como eluyente, obteniéndose 2,67 g (68%) del compuesto del título. Punto de fusión: 195-197°C (dietil éter).

Ejemplo 2

50 *2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)acetamida (45 70001623)*

55 Se agita a temperatura ambiente y durante 24 horas un mezcla de 2,5 g (9,6 mmol) de ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1b), 1,1 ml (8 mmol) de trietilamina, 1,2 g (8 mmol) de 5-amino-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona [J. Amer. Chem. Soc., **80**, 1657. (1958)], 3,03 g (8 mmol) de HBTU y 80 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se concentra, se le añaden 100 ml de una disolución de bicarbonato sódico al 8%. El producto precipitado se filtra y se recristaliza a partir de metanol, obteniéndose 1,51 g (48%) del compuesto del título. Punto de fusión: >260°C (metanol).

Ejemplo 3

60 *2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70001620)*

65 El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1b) y 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona [J. Chem. Soc., 321. (1938)] según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 224-227°C (dietil éter).

Ejemplo 4

2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-5-il)acetamida (45 70001759)

5 El compuesto del título se prepara a partir de 5-amino-3H-benzoxazol-2-ona [J. Med. Chem., **10**, 408. (1967)] y ácido [4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1b) según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 226-231°C (agua).

10 Ejemplo 5

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(4-cianofenil)-2-oxoacetamida (45 70001798)

15 5a) *(4-Bencilpiperidin-1-il)oxoacetato de etilo*

15 El compuesto del título se prepara a partir de 4-bencilpiperidina (Aldrich) y etil oxalil cloruro según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: aceite.

20 5b) *Ácido (4-Bencilpiperidin-1-il)oxoacético*

20 El compuesto del título se prepara a partir de (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacetato de etilo según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 109-112°C (etanol-agua).

25 5c) *2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(4-cianofenil)-2-oxoacetamida*

25 El compuesto del título se prepara a partir de 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) y de ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 166-169°C (dietil éter).

30 Ejemplo 6

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida (45 70001823)

35 El compuesto del título se prepara a partir de ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) y 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 115-118°C (agua).

40 Ejemplo 7

40 *2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)acetamida (45 70001824)*

45 El compuesto del título se prepara a partir de ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) y 5-amino-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: >260°C (agua).

45 Ejemplo 8

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70001861)

50 El compuesto del título se prepara a partir de ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) y 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 190-193°C (dietil éter).

55 Ejemplo 9

1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(1H-indazol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70001814)

60 El compuesto del título se prepara a partir de 5-aminoindazol (Aldrich) y ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 204-209°C (dietil éter).

65 Ejemplo 10

1-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-N-(1H-indazol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70001816)

65 El compuesto del título se prepara a partir de 5-aminoindazol (Aldrich) y ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1b) según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 198-200°C (dietil éter).

Ejemplo 11

2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)acetamida (45 70001818)

5 El compuesto del título se prepara a partir de 7-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona [J. Med. Chem., **32**, 1627 (1989)] y ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1b) según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 209-212°C (dietil éter).

10 Ejemplo 12

N-(1H-Becimidazol-5-il)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoacetamida (45 70001820)

15 El compuesto del título se prepara a partir de (1H-bencimidazol-5il)amina [Synth. Commun., **29**, 2435 (1999)] y ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético del Ejemplo 1b) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 104-110°C (dietil éter).

20 Ejemplo 13

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il) acetamida (45 70001844)

25 El compuesto del título se prepara a partir de 7-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y ácido (4-bencilpiperidin-1-il) oxoacético (Ejemplo 5b) según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 123-126°C (dietil éter).

Ejemplo 14

2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-*N*-(1H-indazol-6-il)-2-oxoacetamida (45 70001815)

30 El compuesto del título se prepara a partir de 6-aminoindazol (Aldrich) y ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il] oxoacético (Ejemplo 1b) según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 162-164°C (dietil éter).

35 Ejemplo 15

2-Oxo-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetamida (45 70002274)

40 15a) *Oxo-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetato de etilo*

45 El compuesto del título se prepara a partir de 4-p-toliloxipiperidina [J. Med. Chem., **21**, 309. (1978)] y etil oxalil cloruro según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: aceite.

50 15b) *Ácido oxo-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acético*

El compuesto del título se prepara a partir de oxo-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetato de etilo según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 109-112°C (etanol-agua).

55 15c) *2-Oxo-*

El compuesto del título se prepara a partir de ácido oxo-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acético y 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican por cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1, como eluyente. Punto de fusión: 176-178°C (dietil éter).

Ejemplo 16

2-[4-(4-Fluorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxo-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida (45 70002365)

60 16a) *[4-(4-Fluorofenoxy)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo*

65 El compuesto del título se prepara a partir de 4-(4-fluorofenoxy)piperidina (US 3260723) y etil oxalil cloruro según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: aceite.

16b) *Ácido [4-(4-fluorofenoxy)piperidin-1-il]oxoacético*

El compuesto del título se prepara a partir [4-(4-fluorofenoxy)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 147-149°C (etanol-agua).

5 16c) *2-[4-(4-Fluorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida*

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-fluorofenoxy)piperidin-1-il]oxoacético y 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1, como eluyente. Punto de fusión: 209-211°C (dietil éter).

15 Ejemplo 17

15 2-Oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-fenoxy)piperidin-1-il)acetamida (45 70002366)

20 17a) *Oxo-(4-fenoxy)piperidin-1-il)acetato de etilo*

El compuesto del título se prepara a partir de 4-fenoxy piperidina [J. Med. Chem., **17**, 1000. (1974)] y etil oxalil cloruro según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: aceite.

25 17b) *Ácido oxo-(4-fenoxy)piperidin-1-il)acético*

El compuesto del título se prepara a partir de oxo-(4-fenoxy)piperidin-1-il)acetato de etilo según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 109-112°C (etanol-agua).

30 17c) *2-Oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-fenoxy)piperidin-1-il)acetamida*

El compuesto del título se prepara a partir de ácido oxo-(4-fenoxy)piperidin-1-il)acético y 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 78-81°C (dietil éter).

35

Ejemplo 18

2-[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida (45 70002367)

40

18a) *4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo*

A una solución agitada 10,0 g (49,7 mmol) de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo [Bioorg. Med. Chem. Lett. **10**, 2815. (2000)] en 80 ml de dimetilformamida se añaden, en presencia de argón, 3,0 g (60%, 75 mmol) de hidruro sódico. Se agita la mezcla durante 1 hora a 40°C, se añaden gota a gota 5,3 ml (49,7 mmol) de 1-cloro-4-fluorobenceno (Aldrich) en 20 ml de dimetilformamida a 20°C. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a 80°C y posteriormente se enfriá a 20°C y se añade gota a gota 1 ml de etanol, se añaden 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y acetato de etilo como eluyente, obteniéndose 11,07 g (75,5%) del compuesto del título. Punto de fusión: aceite.

50

18b) *Clorhidrato de 4-(4-clorofenoxy)piperidina*

Se añaden 11,07 g (37,5 mmol) de 4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo a una solución de 150 ml de ácido clorhídrico 2,5 M en acetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a 20°C y se concentra hasta que se obtienen 50 ml. Los cristales precipitados se filtran, se lavan con acetato de etilo, obteniéndose 7,0 g (75,2%) del compuesto del título. Punto de fusión: 194-196°C.

55

18c) *[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo*

60

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(4-clorofenoxy)piperidina y etil oxalil cloruro según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: aceite.

65

18d) *Ácido [4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]oxoacético*

El compuesto del título se prepara a partir de [4-(4-fluorofenoxy)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 144-145°C (etanol-agua).

18e) 2-[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]oxoacético y 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 198-200°C (dietil éter).

Ejemplo 19

10 2-[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencilmidazol-5-il)acetamida (45 70002405)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 18d) y 5-amino-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y cloroformo/metanol = 10/1 como eluyente. Punto de fusión: 286-288°C (isopropanol).

Ejemplo 20

20 2-[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002407)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 18d) y 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 242-244°C (isopropanol).

Ejemplo 21

30 2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-tioxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002446)

A una solución agitada de 0,3 g (1,8 mmol) de 6-amino-3H-benzoxazol-2-tiona [J. Org. Chem., **19**, 758. (1954)] y 0,6 ml (4,3 mmol) de trietilamina en 20 ml de cloroformo se añaden, a 0°C y gota a gota, 0,5 g (1,8 mmol) de cloruro de (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacetilo (Ejemplo 27c) en 10 ml de cloroformo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se lava con agua y se concentra la capa orgánica. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente, obteniéndose 0,46 g (61,9%) del compuesto del título. Punto de fusión: 203°C (isopropanol).

40 Ejemplo 22

2-[4-(4-Clorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002466)

45 22a) [4-(4-Clorobencil)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo

Se prepara el compuesto del título a partir de 4-(4-clorobencil)piperidina (C.A. **77**, 34266 w) y etil oxalil cloruro según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: aceite.

50 22b) Ácido [4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]oxoacético

El compuesto del título se prepara a partir de [4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 147-148°C (etanol-agua).

55 22c) 2-[4-(4-Clorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]oxoacético y 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión 215°C (isopropanol).

Ejemplo 23

65 2-[4-(4-Clorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)acetamida (45 70002467)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 22b) y 5-amino-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican

ES 2 312 603 T3

mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 299-300°C (isopropanol).

5 Ejemplo 24

2-Oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetamida (45 70002480)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido oxo-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acético (Ejemplo 15b) y 6-10 amino-3H-benzoxazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 203°C (isopropanol).

15 Ejemplo 25

2-Oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-6-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetamida (45 70002481)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido oxo-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acético (Ejemplo 15b) y 5-20 amino-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 294°C (isopropanol).

25 Ejemplo 26

2-[4-(4-Clorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida (45 70002486)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 22b) y 5-30 amino-1,3-dihidroindol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Los cristales filtrados se purifican mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 195°C (isopropanol-dietil éter).

35 Ejemplo 27

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70002497)

27a) 5-nitro-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de *tert*-butilo

40 Una mezcla de 10,0 g (61,0 mmol) de 5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol (Aldrich), 100 ml de diclorometano, 16,5 g (94,8 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo, 13,2 ml (94,8 mmol) de trietilamina y 0,2 g (1,6 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, obteniéndose 15,3 g (99,5%) del compuesto de título. El producto neto se utiliza en el paso siguiente.

45 27b) 5-amino-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se hidrogena una mezcla compuesta por 15,3 g (60,7 mmol) de 5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo, 200 ml de metanol, 200 ml de tetrahidrofurano y 1 g catalizador Pd/C 10%. Despues de finalizar la reacción, 50 se filtra el catalizador, se lava con tetrahidrofurano y se concentra el filtrado. El residuo se trata con una mezcla de diisopropil éter y hexano y los cristales precipitados se filtran, obteniéndose 12,2 g (90,5%) del compuesto del título. Punto de fusión: 75-76°C (isopropil éter-hexano).

55 27c) cloruro de (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacetilo

Se coloca a reflujo durante 2 horas una mezcla compuesta de 28,78 g (116,3 mmol) de ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) y 50 ml de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se concentra, obteniéndose 30,5 g (98,6%) del compuesto del título en forma sólida. Los productos netos se utilizan en el paso siguiente.

60 27d) 5-[2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxoacetilamino]-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 0,5 g (2,25 mmol) de 5-amino-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo y 0,4 ml (2,8 mmol) de trietilamina en 20 ml de cloroformo se añaden, gota a gota y a 0°C, 0,7 g (2,6 mmol) de cloruro de (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacetilo en 10 ml de cloroformo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, 65 luego se lava con agua y se concentra la capa orgánica. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente, obteniéndose 0,9 g (88,7%) del compuesto del título en forma sólida. El producto neto se utiliza en el siguiente paso.

27e) 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-N-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxoacetamida

Se añaden 0,9 g (2,0 mmol) de 5-[2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxoacetilamino]-2,3-dihidroindol-1-carboxilato de tert-butilo a una solución de 10 ml de ácido clorhídrico 2,5M en acetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción durante 5 3 horas a 20°C, luego se concentra. El producto se transforma en una forma básica con una disolución de carbonato sódico 2M, se extrae con cloroformo, se concentra la capa orgánica y se seca el residuo, obteniéndose 0,45 g (64,1%) del compuesto del título. Punto de fusión: 152°C.

10 Ejemplo 28

Trifluoroacetato de N-(2-Amino-3H-bencimidazol-5-il)-2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxoacetamida (45 70002545)

15 28a) (5-Nitro-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de tert-butilo

(6-Nitro-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de tert-butilo

20 Se agita a temperatura ambiente y durante 16 horas una mezcla compuesta de 11,86 g (39,4 mmol) de nitrato de 5-nitro-1(3)H-bencimidazol-2-ilamina (US 2324123), 150 ml de diclorometano, 11,0 g (50,4 mmol) de dicarbonato de di-tert-butilo y 14,0 ml (100,6 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se cristaliza el residuo con isopropanol, obteniéndose 13,3 g (97,2%) de una mezcla de los compuestos del título en forma sólida en una proporción de 1:1. Punto de fusión: 151-152°C (isopropanol).

25 28b) (5-Amino-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de tert-butilo

(6-Amino-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de tert-butilo

30 Se hidrogena una mezcla compuesta de 13,3 g (47,8 mmol) de (5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)carbamato de tert-butilo y (6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de tert-butilo, 100 ml de metanol, 100 ml de tetrahidrofurano y 1 g de catalizador Pd/C de 10%. Despues de finalizar la reacción, se filtra el catalizador, se lava con tetrahidrofurano y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y cloroformo/metanol = 10/1 como eluyente, obteniéndose 4,72 g (40,4%) de (6-amino-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de tert-butilo (Rf. 0,5). Punto de fusión: 159°C (diethyl éter) y 4,2 g (36,0%) de (5-amino-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de tert-butilo (Rf. 0,4). Punto de fusión: 168°C (diethyl éter).

35 28c) {5-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxoacetilamino]-1H-benzimidazol-2-il}carbamato de tert-butilo

40 A una solución agitada de 1,0 g (4,06 mmol) de (6-amino-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de tert-butilo y 0,8 ml (5,7 mmol) de trietilamina en 30 ml de cloroformo se añaden, gota a gota y a 0°C, 1,5 g (5,6 mmol) de cloruro de (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacetilo (Ejemplo 27c) en 20 ml de cloroformo. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se lava con agua y se concentra la capa orgánica. El residuo se cristaliza con una mezcla de cloroformo:metanol = 10:1, obteniéndose 1,3 g (67,1%) del compuesto del título. Punto de fusión: 192°C (cloroformo-metanol 10:1).

45 28d) Trifluoroacetato de N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-il)-2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxoacetamida

50 A una solución de 5 ml de ácido trifluoracético en diclorometano al 5% se añaden 0,8 g (1,67 mmol) de {5-[2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxoacetilamino]-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de tert-butilo. Se agita la mezcla de reacción durante 48 horas a 20°C. Se filtran los cristales precipitados y se lavan con diclorometano, obteniéndose 0,8 g (97,1%) del compuesto del título. Punto de fusión: 121°C.

Ejemplo 29

55 N-(2-Aminobenzotiazol-6-il)-2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxoacetamida (45 70002579)

60 El compuesto del título se prepara a partir de ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) y 2,6-diaminobenzotiazol [Arch. Pharm., **13**, 48. (1935)] según el método descrito en el Ejemplo 2. Se purifican los cristales filtrados mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 203°C (isopropanol).

Ejemplo 30

65 2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70002724)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) y 5-amino-1,3-dihidro-2,1-benzoisotiazol-2,2-dióxido [J. Het. Chem., **23**, 1645. (1986)] según el método descrito en el Ejemplo 2. Se

ES 2 312 603 T3

purifican los cristales filtrados mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 181-182°C (isopropanol).

5 Ejemplo 31

2-[4-(4-Tert-butilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002797)

10 31a) [4-(4-tert-butilbencil)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(4-tert-butilbencil)piperidina [J. Org. Chem. **64**, 3763. (1999)] y etil oxalil cloruro según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: aceite.

15 31b) ácido [4-(4-tert-butilbencil)piperidin-1-il]oxoacético

El compuesto del título se prepara a partir [4-(4-tert-butilbencil)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo según el método descrito en el Ejemplo 1b. Punto de fusión: aceite.

20 31c) 2-[4-(4-tert-butilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-tert-butilbencil)piperidin-1-il]oxoacético y 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 2. Se purifican los cristales filtrados mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 168°C (dietyl éter-hexano diisopropil éter).

25

Ejemplo 32

2-[4-(4-Cianobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002844)

30

32a) 4-(1-bencilpiperidin-4-ilidenmetil)benzonitrilo

35

En presencia de argón, a una solución agitada de 5,0 g (26,4 mmol) de N-bencil-4-piperidona (Aldrich) y 7,0 g (27,6 mmol) de (4-cianobencil)fosfato de dietilo [J. Chem. Soc. Perkin Trans 2., **3**, 395. (2001)] en 50 ml de dimetilformamida se añaden a 0°C 1,5 g (60%, 37,5 mmol) de hidruro sódico. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 20°C, se añade gota a gota 1 ml de etanol, se vierte en 100 ml de agua y se extrae con dietil éter. Se seca la capa orgánica sobre sulfato sódico y se concentra. Se utiliza el producto neto en el siguiente paso. Punto de fusión: aceite.

40

32b) 4-(1-bencilpiperidin-4-ilmetil)benzonitrilo

45

Se hidrogena una mezcla compuesta de 8,25 g (28,6 mmol) de 4-(1-bencilpiperidin-4-ilidenmetil)benzonitrilo, 200 ml de etanol y 0,5 g de catalizador Pd/C 10%. Despues de finalizar la reacción, se filtra el catalizador, se lava con tetrahidrofurano y se concentra el filtrado. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 95-96°C (diisopropil éter).

50

32c) Clorhidrato de 4-piperidin-4-ilmetilbenzonitrilo

55

Se añaden, gota a gota y a 0°C, 0,2 ml (1,85 mmol) de cloroformiato de 1-cloroetilo a una solución de 0,5 g (1,72 mmol) de 4-(1-bencilpiperidin-4-ilmetil)benzonitrilo. Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora y se coloca a reflujo durante 8 horas, a continuación se concentra y el residuo en 10 ml de metanol se pone a reflujo. Se concentra la mezcla de reacción y se cristaliza el residuo con isopropanol, obteniéndose 0,384 g (94,4%) del compuesto del título. Punto de fusión: 194°C (isopropanol).

60

32d) N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)oxalato de etilo

65

El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona y etil oxalil cloruro según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: 180-186°C.

70

32e) Ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)oxalámico

75

El compuesto del título se prepara a partir de N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)oxalato de etilo según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 254°C (etanol-agua).

80

32f) 2-[4-(4-cianobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida

85

A una mezcla compuesta por 0,3 g (1,5 mmol) de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)oxalámico, 0,165 ml (1,5 mmol) de N-metilmorfolina en 8 ml de dimetilformamida se añaden, gota a gota y a 0°C, 0,2 ml (1,5 mmol) de

ES 2 312 603 T3

cloroformato de isobutilo y se agita la mezcla a 0°C durante 1 hora. Luego se añaden 0,333 g (1,4 mmol) de clorhidrato de 4-piperidin-4-ilmetilbenzonitrilo y 0,165 ml (1,5 mmol) de N-metilmorfolina y se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente, obteniéndose 0,045 g (8,0%) del compuesto del título. Rf: 0,4. Punto de fusión: 259-260°C (isopropanol).

Ejemplo 33

10 *2-Oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-2-[4-(4-trifluorometilbencil)-piperidin-1-il]acetamida (45 70002930)*

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(4-trifluorometilbencil)piperidina [J. Org. Chem., **64**, 3763. (1999)] y ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 32e) según el método descrito en el Ejemplo 32f).

15 Se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 217°C (isopropanol).

Ejemplo 34

20 *2-[4-(2,4-Difluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002931)*

34a) *4-(2,4-Difluorobenciliden)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo*

25 El compuesto del título se prepara a partir de N-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidona y (2,4-difluorobencil)fosfato de dietilo [Eur. J. Med. Chim. Ther., **27**, 845. (1992)] según el método descrito en el Ejemplo 32a). Se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y hexano/acetato de etilo = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: aceite.

30 34b) *4-(2,4-Difluorobencil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo*

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(2,4-difluorobenciliden)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo según el método descrito en el Ejemplo 32a). Se utiliza el producto neto en el paso siguiente. Punto de fusión: aceite.

35 34c) *4-(2,4-Difluorobencil)piperidina*

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(2,4-difluorobencil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo según el método descrito en el Ejemplo 18b). Punto de fusión: 191°C (acetato de etilo-dietil éter).

40 34d) *2-[4-(2,4-Difluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro benzoxazol-6-il)acetamida*

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(2,4-difluorobencil)piperidina y ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 32e) según el método descrito en el Ejemplo 32f). Se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 231°C (isopropanol).

Ejemplo 35

50 *N-(2,2-Dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-il)-2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-2-oxoacetamida (45 70002966)*

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1a) y 5-amino-1,3-dihidro-2,1-benzoisotiazol-2,2-dióxido según el método descrito en el Ejemplo 2. Se purifican los cristales filtrados mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 183-184°C (isopropanol).

Ejemplo 36

60 *2-[4-(3,4-Difluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002967)*

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(3,4-difluorobencil)piperidina [J. Org. Chem., **64**, 3763. (1999)] y ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 32e) según el método descrito en el Ejemplo 32f).

65 Se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 233°C (isopropanol).

ES 2 312 603 T3

Ejemplo 37

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il)acetamida (45 70002968)

5 El compuesto del título se prepara a partir de ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) y 2-trifluorometil-1(3)H-bencimidazol-5-ilamina (NL 6501323, CA 66; 28771) según el método descrito en el Ejemplo 2. Se purifican los cristales filtrados mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno/metanol = 4/1 como eluyente. Punto de fusión: 142°C (isopropanol).

Ejemplo 38

2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)acetamida (45 70001819)

15 El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona [Indian J. Chem. Sect. B, **24**, 1263. (1985)] y ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1b) según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 197-200°C (dietil éter).

Ejemplo 39

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)acetamida (45 70001845)

25 El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 186-187°C (dietil éter).

Ejemplo 40

30 *2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(1H-bencimidazol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70001846)*

El compuesto del título se prepara a partir de 5-aminobencimidazol y ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 85-87°C (dietil éter).

Ejemplo 41

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(1H-indazol-6-il)-2-oxoacetamida (45 70001878)

40 El compuesto del título se prepara a partir de 6-aminoindazol (Aldrich) y ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 160-164°C (dietil éter).

Ejemplo 42

45 *2-(4-Benciloxipiperidin-1-il)-2-oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)acetamida (45 70002186)*

42a) *Etil éster de ácido N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)oxalámico*

50 El compuesto del título se prepara a partir de 7-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona [J. Med. Chem. **32**, 1627. (1989)] y clorooxoacetato de etilo (Aldrich) según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: 239-240°C (agua).

55 42b) *Ácido N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)oxalámico*

El compuesto del título se prepara a partir de etil éster de ácido N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)oxalámico e hidróxido de potasio según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 232,5-235,5°C (agua).

60 42c) *2-(4-Benciloxipiperidin-1-il)-2-oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)acetamida*

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)oxalámico y 4-benciloxipiperidina [Tetrahedron Lett., **36**, 3465. (1995)] según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión 143-146°C (dietil éter).

Ejemplo 43

2-Oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)acetamida (45 70002188)

5 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)oxalámico (Ejemplo 42b) y 4-fenoxipiperidina según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 196-199°C (dietil éter).

10 Ejemplo 44

2-Oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-2-(4-fenoximetil-piperidin-1-il)acetamida (45 70002244)

15 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)oxalámico (Ejemplo 42b) y 4-fenoximetilpiperidina [DE 254 999 (1977)] según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 215-217°C (dietil éter).

Ejemplo 45

20 2-Oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-2-(4-fenetyl-piperidin-1-il)acetamida (45 70002250)

25 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)oxalámico (Ejemplo 42b) y 4-fenetylpiriperidina [J. Amer. Chem. Soc., **72**, 4953 (1950)] según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 128-132°C (dietil éter).

Ejemplo 46

30 2-[4-(Hidroxifenilmetil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)acetamida (45 70002251)

35 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)oxalámico (Ejemplo 42b) y fenilpiperidin-4-ilmetanol [J. Amer. Chem. Soc., **52**, 4006. (1930)] según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 195-197°C (dietil éter).

Ejemplo 47

40 2-Oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetamida (45 70002333)

45 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)oxalámico (Ejemplo 42b) y 4-p-toliloxipiperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 226-228°C (dietil éter).

45

Ejemplo 48

50 2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)acetamida (45 70002339)

55 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)oxalámico (Ejemplo 42b) y 4-(4-metilbencil)piperidina [J. Org. Chem., **64**, 3763. (1999)] según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 228-231°C (dietil éter).

55

Ejemplo 49

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70002567)

60 49a) Etil éster de ácido N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)oxalámico

El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-1-H-bencimidazol-2-tiol [J. Chem. Soc., 1515 (1950)] y clorooxacetato de etilo (Aldrich) según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: 225-226°C (agua).

65

49b) Ácido N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)oxalámico

El compuesto del título se prepara a partir de etil éster de ácido N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)oxalámico e hidróxido de potasio según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 276-280°C (agua).

49c) 2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)-2-oxoacetamida

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)oxalámico y 4-bencilpiperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 277-281°C (dietil éter).

5

Ejemplo 50

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida (45 70002568)

10

50a) Etil éster de ácido N-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)oxalámico

El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-3H-benzotiazol-2-ona [Liebigs. Ann. Chem. **277**, 244 (1893)] y clorooxoacetato de etilo (Aldrich) según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: 226-231°C (agua).

15

50b) Ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)oxalámico

El compuesto del título se prepara a partir de etil éster de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)oxalámico e hidróxido de potasio según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 275-278°C (agua).

20

50c) 2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)oxalámico y 4-bencilpiperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 201-203°C (dietil éter).

25

Ejemplo 51

30 2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70002569)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)oxalámico (Ejemplo 49b) y 4-(4-fluorobencil)piperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 286-288°C (dietil éter).

35

Ejemplo 52

40 2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida (45 70002615)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 50b) y 4-(4-fluorobencil)piperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 223,5-225,5°C (dietil éter).

45

Ejemplo 53

50 2-Oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetamida (45 70002706)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 50b) y 4-p-toliloxipiperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 215-217°C (dietil éter).

55

Ejemplo 54

55 2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida (45 80002247)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 50b) y 4-(4-metilbencil)piperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 221-222°C (dietil éter).

60

Ejemplo 55

65 2-[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida (45 80002398)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 50b) y 4-(4-clorobencil)piperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 245-247°C (dietil éter).

Ejemplo 56

N-(2-Mercapto-3H-bencimidazol-5-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)-2-oxoacetamida (45 70002739)

5 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-mercапто-3H-bencimidazol-5-il)oxalámico (Ejemplo 49b) y 4-p-toliloxipiperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 311-314°C (dietil éter).

Ejemplo 57

10 *2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(3-tioxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)acetamida* (45 70002614)

15 57a) *7-Amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-tiona*

15 Una mezcla agitada de 1,0 g de 7-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-tiona [Indian J. Chem. Sect. B, **12**, 1279, (1984)] y 4,0 g de ditionito sódico en 30 ml de etanol y 30 ml de agua se coloca a reflujo durante 2 horas. A continuación se concentra la mezcla de reacción y el residuo se somete a cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 como adsorbente (Merck) y cloroformo/metanol = 9/1 como eluyente, obteniéndose 0,33 g (38%) del compuesto del título. Punto de fusión: 205-211°C (dietil éter).

20 57b) *2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(3-tioxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)acetamida*

25 El compuesto del título se prepara a partir de 7-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-tiona y ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 193-196°C (dietil éter).

Ejemplo 58

30 *2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-N-(indan-5-il)-2-oxoacetamida* (45 70002198)

35 El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1b) y 5-aminoindano (Aldrich) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 150-152°C (dietil éter).

Ejemplo 59

40 *2-(4-Bencil)piperidin-1-il)-N-(indan-5-il)-2-oxoacetamida* (45 70002224)

45 El compuesto del título se prepara a partir de ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) y 5-aminoindano (Aldrich) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 106-109°C (dietil éter).

Ejemplo 60

50 *2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-N-(1H-indol-5-il)-2-oxoacetamida* (45 70002239)

55 El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1b) y 5-aminoindol (Aldrich) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 80-82°C (acetato de etilo).

Ejemplo 61

60 *N-(4-Bromofenil)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoacetamida* (45 70002307)

55 Se agita a temperatura ambiente durante 24 horas una mezcla compuesta por 0,64 g (2,4 mmol) de ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético, 0,34 ml (2,4 mmol) de trietilamina, 0,35 g (2 mmol) de 4-bromoanilina (Aldrich), 0,91 g (2,4 mmol) de HBTU y 10 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se concentra. Luego se le añaden 30 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 8% y 30 ml de cloroformo. La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae 3 veces con 20 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se trata el residuo con dietil éter y se filtran los cristales, obteniéndose 0,36 g (43%) del compuesto del título. Punto de fusión: 156-158°C (dietil éter).

65 El siguiente compuesto se prepara a partir de ácido [4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 70b) y 5-amino-1,3-dihidro-2,1-benzoisotiazol-2,2-dióxido de acuerdo con el método descrito anteriormente: *N*-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-il)-2-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxoacetamida (45 70003031). Punto de fusión: 186°C (isopropanol).

ES 2 312 603 T3

Ejemplo 62

2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida (45 70002346)

5 62a) *Etil éster de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxalámico*

El compuesto del título se prepara a partir de 1-amino-1,3-dihidroindol-2-ona y etil oxalil cloruro según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: 235-237°C (dietil éter).

10 62b) *Ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxalámico*

El compuesto del título se prepara a partir de etil éster de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxalámico e hidróxido de potasio según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 256°C (agua).

15 62c) 2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxalámico y 4-(4-metilbencil)piperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 196-199°C (dietil éter).

20 Ejemplo 63

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(1H-indol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70002347)

25 El compuesto del título se prepara a partir de 5-aminoindol (Aldrich) y ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 68-72°C (hexano).

Ejemplo 64

30 2-[(4-Hidroxifenilmetil)piperidin-1-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70002348)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxalámico (Ejemplo 62b) y fenil-[4]piperidilmetanol según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 88-100°C (desc.) (dietil éter).

35 Ejemplo 65

2-[4-(2-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida (45 70002350)

40 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxalámico (Ejemplo 62b) y 4-(2-metilbencil)piperidina [J. Org. Chem. **64**, 3763. (1999)] según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 211-213°C (dietil éter).

45 Ejemplo 66

2-Oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-fenoximetilpiperidin-1-il)acetamida (45 70002351)

50 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxalámico (Ejemplo 62b) y 4-fenoximetilpiperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 200-202°C (dietil éter).

Ejemplo 67

55 2-[4-(4-Metoxibencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida (45 70002391)

El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxalámico (Ejemplo 62b) y 4-(4-metoxibencil)piperidina [US 3632767 (1972)] según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 215-217°C (dietil éter).

60

Ejemplo 68

2-[4-(3-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida (45 70002439)

65 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxalámico (Ejemplo 62b) y 4-(3-fluorobencil)piperidina [J. Org. Chem. **64**, 3763. (1999)] según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 182-184°C (dietil éter).

Ejemplo 69

2-Oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-(4-fenetilpiperidin-1-il)acetamida (45 70002440)

5 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxalámico (Ejemplo 62b) y 4-fenetilpiperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 236-240°C (dietil éter).

Ejemplo 70

10 2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002764)

70a) [4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo

15 El compuesto del título se prepara a partir de 4-(4-metilbencil)piperidina y etil oxalil cloruro según el método descrito en el Ejemplo 1a). Punto de fusión: aceite.

70b) Ácido [4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]oxoacético

20 El compuesto del título se prepara a partir de [4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]oxoacetato de etilo según el método descrito en el Ejemplo 1b). Punto de fusión: 133-135°C (etanol-agua).

70c) 2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida

25 El compuesto del título se prepara a partir de 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona y ácido [4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]oxoacético según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 216-220°C (dietil éter).

Ejemplo 71

30 2-[4-(4-Metoxibencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002777)

35 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 32e) y 4-(4-metoxibencil)piperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 193-197°C (diisopropil éter).

Ejemplo 72

40 2-[4-(3-Metoxibencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002838)

45 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 32e) y 4-(3-metoxibencil)piperidina [US 3632767 (1972)] según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 110-115°C (diisopropil éter).

Ejemplo 73

50 2-[4-(3-Metoxibencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002839)

55 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 32e) y 4-(3-metilbencil)piperidina según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 204-208°C (diisopropil éter).

Ejemplo 74

55 N-(1,3-Dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoacetamida (45 70002840)

60 El compuesto del título se prepara a partir de 5-aminoisoindol-1,3-diona [Tetrahedron **54**, 7485. (1998)] y ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1b) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 226-228°C (dietil éter).

Ejemplo 75

65 2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70002841)

65 El compuesto del título se prepara a partir de 5-aminoisoindol-1,3-diona y ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) y según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 239-241°C (dietil éter).

Ejemplo 76

2-[4-(3-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70002897)

- 5 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)oxalámico (Ejemplo 32e) y 4-(3-fluorobencil)piperidina según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 215-217°C (dietil éter).

Ejemplo 77

10 *N*-(2,3-Dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoacetamida (45 70002570)

- 15 El compuesto del título se prepara a partir de 5-amino-1*H*-indol-2,3-diona [Helv. Chim-Acta **19**, 1327. (1936)] y ácido [4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 1b) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 205-206°C (dietil éter).

Ejemplo 78

- 20 2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-*N*-(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-2-oxoacetamida (45 70002616)

El compuesto del título se prepara a partir de 5-amino-1*H*-indol-1,3-diona [Helv. Chim-Acta **19**, 1327. (1936)] y ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) y según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 234-236°C (dietil éter).

25

Ejemplo 79

2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)acetamida (45 80002201)

30

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 70b) y 5-amino-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: > 280°C (dietil éter).

35

Ejemplo 80

2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-*N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)acetamida (45 80002221)

40

El compuesto del título se prepara a partir de ácido [4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]oxoacético (Ejemplo 70b) y 6-amino-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona [J. Chem. Soc., 183. (1969)] según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 209-213°C (agua).

45

Ejemplo 81

2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzoxazol-6-il)acetamida (45 70001655)

50

81a) 2-Cloro-*N*-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida

55

A una solución agitada compuesta de 1,5 g (10 mmol) de 6-amino-3*H*-benzoxazol-2-ona y 3,4 ml (24 mmol) de trietilamina en 90 ml de cloroformo se añaden gota a gota 2 ml (24 mmol) de cloruro de cloroacilo en 20 ml de cloroformo a una temperatura por debajo de 10°C y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 horas. Se concentra la mezcla de reacción y al residuo se le añade una solución de bicarbonato sódico al 8%. Se filtra el producto precipitado y se lava con agua, obteniéndose 1,76 g (78%) del compuesto del título. Punto de fusión: 228-231°C (agua).

81b) 2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzoxazol-6-il)acetamida

60

Una mezcla compuesta de 0,91 g (4 mmol) de 2-cloro-*N*-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida, 0,7 g (4 mmol) de yoduro potásico, 1,2 ml (8 mmol) de trietilamina, 0,7 g (3 mmol) de clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)piperidina y 50 ml de acetonitrilo se coloca a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra y se añaden al residuo 30 ml de agua y 30 ml de cloroformo. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con 10 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se concentran y se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 como adsorbente (Merck) y cloroformo/metanol = 97/3 como eluyente, obteniéndose 0,3 g (26%) del compuesto del título. Punto de fusión: 232-234°C (dietil éter).

Ejemplo 82

Clorhidrato de 2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoxazol-6-il)acetamida (45 70002909)

5 A una suspensión agitada de 1,5 g (3,9 mmol) de 2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoxazol-6-il)acetamida (Ejemplo 81b) en 40 ml de dietil éter se añaden 4 ml de ácido clorhídrico 2,5N en acetato de etilo. Se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtran los cristales y se lavan con dietil éter, obteniéndose 1,64 g (100%) del compuesto del título. Punto de fusión: 210-216°C (desc.) (dietil éter).

10

Ejemplo 83

5-{2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino}-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona (45 70001863)

15

83a) 2-Cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(4-fluorobencil)piperidina y cloruro de cloroacetilo según el método descrito en el Ejemplo 81a). Punto de fusión: 85-87°C (agua).

20

83b) 5-{2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino}-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona

El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona y 5-amino-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 249-251°C (dietil éter).

25

Ejemplo 84

6-{2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino}-3H-benzoxazol-2-ona (45 70001944)

30

El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 83a) y 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 202-205°C (dietil éter).

35

Ejemplo 85

1-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-(1H-indazol-5-ilamino)etanona (45 70001843)

40

El compuesto del título se prepara a partir de 5-aminoindazol (Aldrich) y 2-cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 83a) según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 113-114°C (dietil éter).

45 Ejemplo 86

1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-(1H-indazol-5-ilamino)etanona (45 70001949)

50

86a) 2-Cloro-1-(4-bencilpiperidin-1-il)etanona

El compuesto del título se prepara a partir de 4-bencilpiperidina y cloruro de cloroacetilo según el método descrito en el Ejemplo 81a). Punto de fusión: 42-47°C.

55

86b) 1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-(1H-indazol-5-ilamino)etanona

El compuesto del título se prepara a partir de 5-aminoindazol y 2-cloro-1-(4-bencilpiperidin-1-il)etanona según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 153-155°C (dietil éter).

60 Ejemplo 87

2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilamino)etanona (45 70002015)

65 El compuesto del título se prepara a partir de 7-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 2-cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 83a) según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 156-161°C (dietil éter).

Ejemplo 88

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilamino)etanona (45 70002104)

5 El compuesto del título se prepara a partir de 7-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 2-cloro-1-(4-bencilpiperidin-1-il)etanona (Ejemplo 86a) según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 172-175°C (dietil éter).

Ejemplo 89

10 *1-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-(1H-indazol-6-ilamino)etanona (45 70001817)*

15 El compuesto del título se prepara a partir de 6-aminoindazol y 2-cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 83a) según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 181-183°C (dietil éter).

Ejemplo 90

20 *1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)etanona (45 70001950)*

25 El compuesto del título se prepara a partir de 6-aminoindazol y 2-cloro-1-(4-bencilpiperidin-1-il)etanona (Ejemplo 86a) según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 179-182°C (dietil éter).

Ejemplo 91

1-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)etanona (45 70002176)

30 El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 2-cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 83a) según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 220-223°C (dietil éter).

Ejemplo 92

35 *N-(4-[2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoethylamino]fenil)-metanosulfonamida (45 70002491)*

40 Se coloca a refluo durante 3 horas una mezcla de 1,08 g (4 mmol) de 2-cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 83a), 1,5 g (8 mmol) de ácido (4-aminoanilida)metanosulfónico, 0,68 g (4 mmol) de yoduro de potasio, 1,2 ml (8 mmol) de trietilamina y 40 ml de tolueno. Se concentra la mezcla de reacción y se añaden al residuo 30 ml de agua y 30 ml de cloroformo. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con 10 ml de cloroformo. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Se concentran y se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 como adsorbente (Merck) y cloroformo/metanol = 99/1 como eluyente, obteniéndose 0,96 g (57%) del compuesto del título. Punto de fusión: 177-181°C (diisopropil éter).

45

Ejemplo 93

50 *1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-ilamino)etanona (45 70003033)*

55 El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-3H-benzotiazol-2-ona y 2-cloro-1-(4-bencilpiperidin-1-il)etanona (Ejemplo 86a) según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 196-199°C (dietil éter).

Ejemplo 94

1-(4-p-Toliloxipiperidin-1-il)-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-ilamino)etanona (45 70003072)

60 94a) *2-cloro-1-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)etanona*

65 El compuesto del título se prepara a partir de 4-p-toliloxipiperidina y cloruro de cloroacetilo según el método descrito en el Ejemplo 81a). Punto de fusión: aceite.

94b) *1-(4-p-Toliloxipiperidin-1-il)-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-ilamino)etanona*

65 El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-3H-benzotiazol-2-ona y 2-cloro-1-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)etanona según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 189-191°C (dietil éter).

ES 2 312 603 T3

Ejemplo 95

2-(4-p-Toliloxipiperidin-1-il)-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilamino)etanona (45 70003118)

5 El compuesto del título se prepara a partir de 7-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 2-cloro-1-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)etanona (Ejemplo 94a) según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 223-224°C (dietil éter).

Ejemplo 96

10 *1-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-ilamino)etanona (45 70003032)*

15 El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-3H-benzotiazol-2-ona y 2-cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 83a) según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 149-155°C (dietil éter).

Ejemplo 97

20 *5-[2-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-(2-oxoethylamino)-1,3-dihidroindol-2-ona (45 70002509)*

25 El compuesto del título se prepara a partir de 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona y 2-cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 83a) según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 161-164°C (dietil éter).

Ejemplo 98

30 *5-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxoethylamino]-1,3-dihidroindol-2-ona (45 70002642)*

35 El compuesto del título se prepara a partir de 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona y 2-cloro-1-(4-bencilpiperidin-1-il)etanona (Ejemplo 86a) según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 155-160°C (dietil éter).

Ejemplo 99

Clorhidrato de 6-[2-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)-2-oxoethylamino]-3H-benzoxazol-2-ona (45 70002862)

40 El compuesto del título se prepara a partir de 6-[2-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)-2-oxoethylamino]-3H-benzoxazol-2-ona (Ejemplo 84) según el método descrito en el Ejemplo 82. Punto de fusión: 180-210°C (desc.) (acetato de etilo).

Ejemplo 100

45 *5-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxoethylamino]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (45 70002223)*

50 El compuesto del título se prepara a partir de 5-amino-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona y 2-cloro-1-(4-bencilpiperidin-1-il)etanona (Ejemplo 86a) según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 237-238°C (dietil éter).

Ejemplo 101

55 *Clorhidrato de 5-[2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxoethylamino]-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona (45 70002907)*

60 El compuesto del título se prepara a partir de 5-[2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxoethylamino]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (Ejemplo 100) según el método descrito en el Ejemplo 82. Punto de fusión: 215-230°C (desc.) (acetato de etilo).

Ejemplo 102

65 *Clorhidrato de 5-[2-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)-2-oxoethylamino]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (45 70002908)*

70 El compuesto del título se prepara a partir de 5-[2-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)-2-oxoethylamino]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (Ejemplo 83b) según el método descrito en el Ejemplo 82. Punto de fusión: 217-229°C (desc.) (acetato de etilo).

ES 2 312 603 T3

Ejemplo 103

N-(2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino)fenil)-metanosulfonamida (45 70002955)

5 103a) 2-Cloro-1-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]etanona

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(4-metilbencil)piperidina y cloruro de cloroacetilo según el método descrito en el Ejemplo 81a). Punto de fusión: aceite.

10 103b) *N*-(2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino)fenil)-metanosulfonamida

El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-1-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]etanona y ácido (4-aminoanilida)metasulfónico según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 133-135°C (diisopropil éter).

15 Ejemplo 104

6-[2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino]-3H-benzoxazol-2-ona (45 70002956)

20 El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-1-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 103a) y 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 212-215°C (metanol).

25 Ejemplo 105

7-[2-[4-(4-Metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (45 70003022)

30 El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-1-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 103a) y 7-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 206-208°C (etanol).

35 Ejemplo 106

6-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxoetilamino]-3H-benzoxazol-2-ona (45 70002530)

40 El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona y 2-cloro-1-(4-bencilpiperidin-1-il)etanona (Ejemplo 86a) según el método descrito en el Ejemplo 81b). Punto de fusión: 204-206°C (dietil éter).

Ejemplo 107

45 6-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxoetilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (45 70003105)

El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona y 2-cloro-1-(4-bencilpiperidin-1-il)etanona (Ejemplo 86a) según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 184-187°C (etanol).

50 Ejemplo 108

6-[2-[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino]-3H-benzoxazol-2-ona (45 70003134)

55 108a) 2-Cloro-1-[4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]etanona

El compuesto del título se prepara a partir de clorhidrato de 4-(4-clorofenoxy)piperidina (Ejemplo 18b) y cloruro de cloroacetilo según el método descrito en el Ejemplo 81a). Punto de fusión: aceite.

60 108b) 6-[2-[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino]-3H-benzoxazol-2-ona

El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona y 2-cloro-1-[4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]etanona según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 180-183°C (dietil éter).

Ejemplo 109

6-[2-[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (45 70003135)

5 El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-3,4-dihidroquinolin-2-ona y 2-cloro-1-[4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 108a) según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 248-251°C (dietil éter).

10 Ejemplo 110

5-[2-[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino]-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona (45 70003131)

15 El compuesto del título se prepara a partir de 5-amino-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona y 2-cloro-1-[4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 108a) según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 201-205°C (dietil éter).

Ejemplo 111

20 6-[2-[4-(4-Fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (45 70003136)

25 El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-3,4-dihidroquinolin-2-ona y 2-cloro-1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 83a) según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 197-200°C (alcohol etílico).

Ejemplo 112

30 6-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetilamino]-3*H*-benzoxazol-2-ona (45 70002184)

112a) 1-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-bromopropan-1-ona

35 El compuesto del título se prepara a partir de 4-bencilpiperidina y cloruro de 2-bromopropionilo según el método descrito en el Ejemplo 81a). Punto de fusión: aceite.

112b) 6-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetilamino]-3*H*-benzoxazol-2-ona

40 Se pone a refluo durante 5 horas una mezcla compuesta de 1,03 g (3,33 mmol) de 1-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-bromopropan-1-ona, 0,5 g (3,33 mmol) de 6-amino-3*H*-benzoxazol-2-ona, 1,0 g (7,2 mmol) de carbonato potásico y 15 ml de dimetilformamida. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 como adsorbente (Merck) y hexano/acetato de etilo = 4/1 como eluyente, obteniéndose 0,46 g (36,5%) del compuesto del título. Punto de fusión: 91°C (hexano).

45 Ejemplo 113

2-(3-Bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)acetamida (45 70002703)

50 El compuesto del título se prepara a partir de ácido N-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)oxalámico (Ejemplo 62b) y 3-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (WO 20132179) según el método descrito en el Ejemplo 1c). Punto de fusión: 197,5-200°C (dietil éter).

55 Ejemplo 114

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-5-il)acetamida (45 70001830)

60 El compuesto del título se prepara a partir de 5-amino-3*H*-benzoxazol-2-ona y ácido (4-bencilpiperidin-1-il)oxoacético (Ejemplo 5b) según el método descrito en el Ejemplo 2. Punto de fusión: 187-190°C (agua).

Ejemplo 115

2-[4-(4-Hidroxibencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (45 70003208)

65 El compuesto del título se prepara a partir de 2-[4-(4-metoxibencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida (Ejemplo 71) según el método descrito en el Ejemplo 121. Punto de fusión: 235-239°C (dietil éter).

ES 2 312 603 T3

Ejemplo 116

7-[2-[4-(4-Clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (45 70003085)

5 El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-1-[4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]etanona (Ejemplo 108) y 7-amino-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 207-210°C (metanol).

Ejemplo 117

6-[2-Oxo-2-(4-fenoxy)piperidin-1-il)etilamino]-3H-benzoxazol-2-ona (45 70003156)

117a) *2-Cloro-1-(4-fenoxy)piperidin-1-il)etanona*

15 El compuesto del título se prepara a partir de 4-fenoxyperidina y cloruro de cloracetilo según el método descrito en el Ejemplo 81a). Punto de fusión: aceite.

117b) *6-[2-Oxo-2-(4-fenoxy)piperidin-1-il)etilamino]-3H-benzoxazol-2-ona*

20 El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-1-(4-fenoxy)piperidin-1-il)etanona y 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 92. Punto de fusión: 220-223°C (diethyl éter).

Ejemplo 118

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida (45 70001712)

118a) *2-Cloro-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida*

30 El compuesto del título se prepara a partir de 5-amino-1,3-dihidroindol-2-ona y cloruro de cloroacetilo según el método descrito en el Ejemplo 81a). Punto de fusión: 166-170°C (agua).

118b) *2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida*

35 Se coloca a reflujo y durante 20 horas una mezcla compuesta de 0,9 g (4 mmol) de 2-cloro-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida, 0,7 g (4 mmol) de yoduro potásico, 0,6 ml (4 mmol) de trietilamina, 0,53 ml (3 mmol) de 4-bencilpiperidina y 50 ml de acetonitrilo. Se concentra la mezcla de reacción y se añaden al residuo 30 ml de agua y 30 ml de cloroformo. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con 10 ml de cloroformo.

40 40 Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se concentran y se trata el residuo con dietil éter y se filtran los cristales precipitados, obteniéndose 0,7 g (64%) del compuesto del título. Punto de fusión: 176-180°C (diethyl éter).

Ejemplo 119

2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(4-metoxifenil)acetamida (45 70002794)

50 El compuesto del título se prepara a partir de 2-cloro-N-(4-metoxifenil)acetamida [J. Heterocycl. Chem., **32**, 1429. (1995)] y 4-bencilpiperidina según el método descrito en el Ejemplo 118b). Punto de fusión: 81-83°C (hexano).

Ejemplo 120

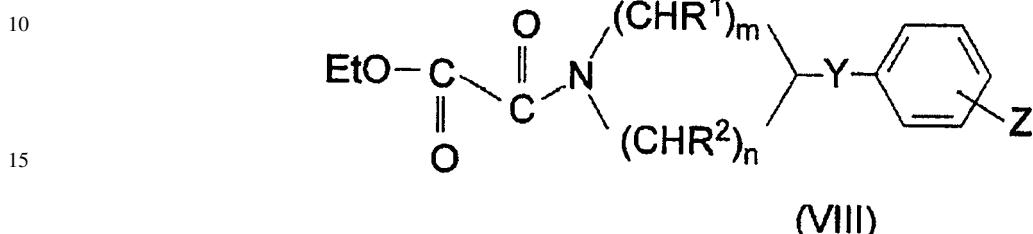
55 *2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-(4-hidroxifenil)acetamida (45 70002863)*

A una solución agitada de 0,68 g (2 mmol) de 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-N-(4-metoxifenil)acetamida (Ejemplo 119) y en 30 ml de diclorometano se añaden gota a gota, a -20°C, 0,95 ml (10 mmol) de tribromuro de boro en 9 ml de diclorometano y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentra. A continuación, se añaden a la misma 30 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 8% y 20 ml de cloroformo. Se separa la capa orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con 20 ml de cloroformo. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se concentran y se purifica el residuo mediante cromatografía de columna utilizando Kieselgel 60 como adsorbente (Merck) y cloroformo/metanol = 9/1 como eluyente, obteniéndose 0,4 g (62%) del compuesto del título. Punto de fusión: 66-70°C (hexano).

65

Ejemplo 121

Paso (1)

5 *Preparación de los compuestos éster de Fórmula (VIII)*

20

en la que R¹, R², m, n, Y y Z tienen el mismo significado que el dado para la Fórmula (I).

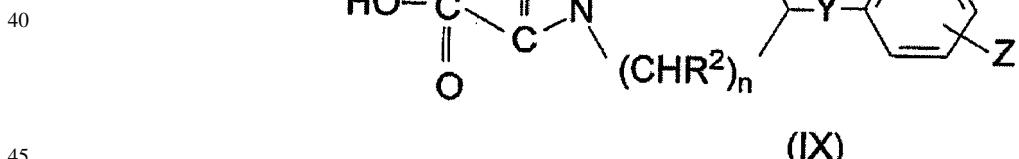
25 Se disuelven 0,1 mmol de aminas secundarias de Fórmula (III), donde R¹, R², m, n, Y y Z tienen el mismo significado que el dado para la Fórmula (I), en 0,4 ml de CH₂Cl₂. Se añaden a la solución 83 mg de soporte sólido base 2,5 (diisopropilaminometilpoliestireno 3 mmol/g Fluka, cat.nr.:38343) y 11,2 μ l de etil oxalil cloruro. Se agita enérgicamente la mezcla durante 2 horas a 40°C. Se filtra la pasta lechosa y se lava la resina 3 veces con CH₂Cl₂. Se concentra el filtrado al vacío (rendimiento: ~100%).

30

Paso (2)

Hidrólisis de los compuestos éster anteriores para obtener las monoamidas de ácido oxálico de Fórmula (IX)

35



50

en la que R¹, R², m, n, Y y Z tiene el mismo significado dado para la Fórmula (I).

55 Los compuestos éster de Fórmula (VIII) anteriormente obtenidos se disuelven en 0,8 ml de etanol y se añaden 120 mg de una resina intercambiadora de iones de alta alcalinidad (DOWEX-2X8-100) en su forma OH⁻. Se agita enérgicamente la mezcla durante 16 horas a 60°C y luego se filtra el disolvente. Se lava la resina 3 veces con etanol. A continuación, la resina se suspende en 0,8 ml de acetato de etilo, se añaden 0,8 ml de acetato de etilo/HCl 1,5M y se agita enérgicamente la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtra la resina, se lava con acetato de etilo y el filtrado se concentra al vacío (rendimiento: ~100%).

60

Paso (3)

Acoplamiento

65 Las monoamidas de ácido oxálico de Fórmula (IX) anteriormente obtenidas se disuelven en 2 ml de CH₂Cl₂/DMF 1:1. Se añaden 0,125 mmol de la amina de Fórmula (V), donde V y U tienen el mismo significado que en la Fórmula (I), y 0,25 mmol de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (EDC) y se agita enérgicamente la mezcla durante 12 horas. Se diluye la mezcla con 2 ml de CH₂Cl₂ y se extrae tres veces con 4 ml de agua. Se añaden a la solución orgánica 200 mg de soporte sólido 4-benciloxibenzaldehído (3 mmol/g, Novabiochem, Cat.nr: 01-64-0182) y se agita

ES 2 312 603 T3

enérgicamente la mezcla durante 2 horas a 40°C. Se filtra la resina y se concentra el residuo, obteniéndose como producto final los compuestos de Fórmula (I), donde X es un grupo -CO- y R¹, R², Y, Z, U, V, n y m son tal como se definen anteriormente.

5

Ejemplo 122

Métodos de caracterización y purificación

10 Se procedió a caracterizar los compuestos de la presente invención por cromatografía líquida de alta resolución acoplada a un detector selectivo de masas (LC/MS, Cromatografía líquida/Espectrometría de masas) utilizando un sistema de cromatografía de Gradiente Binario HP 1100 con un Muestreador de Microplacas (Agilent, Waldbronn), controlado mediante software ChemStation. Se utilizó un detector de red de diodos de alta resolución para obtener espectros ultravioletas a 225 y 240 nm. Para determinar la estructura, todos los experimentos se llevaron a cabo
15 utilizando un espectrómetro cuádruple HP MSD (Agilent, Waldbronn) equipado con una fuente de ionización con un electropulverizador.

20 Los productos sintetizados se disolvieron en 1 ml de DMSO (Aldrich, Alemania). Se diluyeron 100 μ l de cada solución en DMSO hasta obtener un volumen de 1.000 μ l. Se realizaron los experimentos de análisis cromatográfico en Discovery RP C-16 Amide, con una columna de 5 cm x 4,6 mm x 5 μ m de Supelco (Bellefonte, Pennsylvania) con una velocidad de flujo de 1 ml/minuto. Los compuestos obtenidos estaban caracterizados por su valor k' (pureza, factor de capacidad). Los factores k' se calculan mediante la fórmula siguiente:

25

$$k' = (t_R - t_0)/t_0$$

donde k' = factor de capacidad, t_R = tiempo de retención y t₀ = tiempo de retención del eluyente.

30 El eluyente A era agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% (ATF) (Sigma, Alemania), el eluyente B era acetonitrilo al 95% (Merck, Alemania) que contenía 0,1% de ATF y 5% del eluyente A. Se utilizó un gradiente de elución, que empezaba con un 100% del eluyente A y pasaba a 100% del eluyente B durante un periodo de 5 minutos.

35 La separación semipreparativa de los componentes de la presente invención, con una pureza inferior al 85%, se llevó a cabo utilizando el mismo sistema de cromatografía de alta resolución. La separación se efectuó en Discovery RP C-16 Amide con una columna semipreparativa de 20 cm x 10 mm x 5 μ m de Supelco (Bellefonte, Pennsylvania) y con una velocidad de flujo de 3 ml/minuto. La colección de fracciones estaba basada en la separación selectiva de masas. Para aquellos componentes con un factor de capacidad superior a 2,5 se utilizó un gradiente de elución, que empezaba con 80% del eluyente A y pasaba a 65% del eluyente B durante un período de 35 minutos. Para
40 aquellos compuestos con un factor de capacidad inferior a 2,5 se cambió el gradiente de elución, comenzando con 100% del eluyente A y pasando a 55% del eluyente B en 30 minutos. Se determinaron las fracciones recogidas mediante el método analítico explicado anteriormente y el disolvente se evaporó al vacío en un Speed Vac (Savant, USA).

45 En la Tabla 3 se muestran los compuestos preparados tal como se describe en el Ejemplo 121.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 312 603 T3

TABLA 3

Compuestos de Fórmula (I) como se describe en el Ejemplo 121 donde X es un grupo -CO-, -(CHR¹)_m- y -(CHR²)_n- son grupos -CH₂-CH₂-; U y V forman juntos un grupo bivalente e Y y Z son como se definen a continuación

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Nº	V+U	Y	Z	MW _c	MW _f	k'
1.	3-4 -N=N-NH-	-CH ₂ -	4-F-	381,411	382,1	3,387
2.	3-4 -NH-CO-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	392,459	393,1	3,386
3.	3-4 -O-CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	427,888	428,5	3,691
4.	3-4 -N=N-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	397,866	398,5	3,592
5.	3-4 -CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	425,916	426,6	3,679
6.	3-4 -CH=N-NH-	-O-	4-CH ₃ -	378,432	379,5	3,385
7.	3-4 -CH=CH-NH-	-O-	4-CH ₃ -	377,444	378,5	3,550
8.	3-4 -CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-O-	4-CH ₃ -	407,470	408,5	3,366
9.	3-4 -CH=CH-NH-	-CH ₂ -	4-F-	379,435	380,1	3,645
10.	3-4 -NH-CO-O-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	393,443	394,5	3,588
11.	3-4 -CH=N-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	376,460	377,5	3,631
12.	3-4 -CH=CH-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	375,472	376,5	3,780
13.	3-4 -N=N-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	377,448	378,5	3,533
14.	3-4 -CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	405,498	406,5	3,612
15.	3-4 -NH-CO-O-	-O-	4-Cl-	415,833	416,4	3,480
16.	3-4 -O-CH ₂ -CO-NH-	-O-	4-Cl-	429,860	430,5	3,516
17.	3-4 -CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ -	4-F-	409,461	410,6	3,470
18.	3-4 -CH=N-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	396,878	397,4	3,697
19.	3-4 -CH=CH-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	395,890	396,5	3,839
20.	3-4 -CH=N-NH-	-O-	4-Cl-	398,850	399,5	3,523
21.	3-4 -CH=CH-NH-	-O-	4-Cl-	397,862	398,3	3,679
22.	3-4 -N=N-NH-	-O-	4-Cl-	399,838	400,6	3,422

ES 2 312 603 T3

5	23.	3-4 -CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-O-	4-Cl-	427,888	428,5	3,504
10	24.	3-4 -N=N-NH	-O-	4-CH ₃ -	379,420	380,1	3,281
15	25.	3-4 -NH-CO-O-	CH ₃ -N<	4-Cl-	428,876	429,5	2,370
20	26.	3-4 -NH-CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	427,892	428,6	2,179
25	27.	3-4 -N=CH-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	411,893	412,5	1,811
30	28.	3-4 -O-CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4Cl-	442,903	443,5	2,390
35	29.	3-4 -CH=N-NH-	CH ₃ -N<	4Cl-	411,893	412,5	2,359
40	30.	3-4 -N=N-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	412,881	413,5	2,295
45	31.	3-4 -CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	440,931	441,5	2,382
50	32.	3-4 -NH-CO-CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	455,902	456,5	2,161
55	33.	3-4 -S-CO-NH-	-CH ₂ -	4-CH ₃ -	409,520	410,5	3,693
60	34.	3-4 -S-CO-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	429,930	430,4	3,751
65	35.	3-4 -NH-CS-NH-	-O-	4-CH ₃ -	410,500	411,5	3,155
	36.	3-4 -S-CO-NH-	-O-	4-CH ₃ -	411,490	412,5	3,462
	37.	3-4 -NH-CS-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	443,960	444,5	2,250
	38.	3-4 -S-CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	444,950	445,5	2,550
	39.	3-4 -NH-CO-O-	-CH ₂ - CH ₂ -	4-F-	411,433	412,5	3,560
	40.	3-4 -N=CH-NH-	-CH ₂ - CH ₂ -	4-F-	394,450	395,5	3,028
	41.	3-4 -O-CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ - CH ₂ -	4-F-	425,460	426,5	3,629
	42.	3-4 -CH=N-NH-	-CH ₂ - CH ₂ -	4-F-	394,450	395,5	3,609
	43.	3-4 -N=N-NH-	-CH ₂ - CH ₂ -	4-F-	395,438	396,5	3,517
	44.	3-4 -CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ - CH ₂ -	4-F-	423,488	424,5	3,591

ES 2 312 603 T3

45.	3-4 -NH-CS-NH-	-CH ₂ - CH ₂ -	4-F-	426,520	427,5	3,448
46.	3-4 -S-CO-NH-	-CH ₂ - CH ₂ -	4-F-	427,510	428,5	3,721
47.	3-4 -NH-CO-O-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	408,458	409,5	2,244
48.	3-4 -N=CH-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	391,475	392,5	1,711
49.	3-4 -O-CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	422,485	423,5	2,264
50.	3-4 -CH=N-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	391,475	392,5	2,237
51.	3-4 -N=N-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	392,463	393,5	2,165
52.	3-4 -NH-C(CH ₃)=N-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	405,502	406,5	1,813
53.	3-4 -CH ₂ -CH ₂ -CO- NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	420,513	421,6	2,265
54.	3-4 -NH-CS-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	423,550	424,5	2,149
55.	3-4 -S-CO-NH-	CH ₃ -N<	4-CH ₃ -	424,530	425,5	2,439
56.	3-4 -NH-CS-NH-	-CH ₂ -	4-F-	412,500	413,5	3,376
57.	3-4 -S-CO-NH-	-CH ₂ -	4-F-	413,500	414,5	3,562
58.	3-4 -NH-CS-NH-	-CH ₂ -	4-Cl-	428,950	429,4	3,477
59.	3-4 -S-CO-NH-	-O-	4-Cl-	431,910	432,4	3,582
60.	3-4 -CH=CH-NH-	-CH ₂ - CH ₂ -	4-F-	393,462	394,5	3,740
61.	3-4 -CH=CH-NH-	CH ₃ -N<	4-Cl-	410,905	411,5	2,502
62.	3-4 -NH-CO-O-	CH ₂ - N(CH ₃)-	H-	408,458	409,4	1,882
63.	3-4 -O-CH ₂ -CO-NH-	-CH ₂ - N(CH ₃)-	H-	422,485	423,5	1,925
64.	3-4 -CH=CH-NH-	-CH ₂ - N(CH ₃)-	H-	390,487	391,4	1,945
65.	3-4 -NH-CS-NH-	-CH ₂ - N(CH ₃)-	H-	423,535	424,5	1,834
66.	3-4 -S-CO-NH-	-CH ₂ - N(CH ₃)-	H-	424,519	425,5	2,108

67.	3-4 -NH-CO-O-	CH ₃ -N<	4-Br-	473,327	474,3	2,404
68.	3-4 -NH-CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Br-	472,343	473,4	2,218
69.	3-4 -N=CH-NH-	CH ₃ -N<	4-Br-	456,344	457,4	1,839
70.	3-4 -O-CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Br-	487,354	488,4	2,428
71.	3-4 -CH=CH-NH-	CH ₃ -N<	4-Br-	455,356	456,4	2,539
72.	3-4 -CH ₂ -CH ₂ -CO-NH-	CH ₃ -N<	4-Br-	485,382	486,4	2,429

Ejemplo 123

20 *Preparación de composiciones farmacéuticas*

a) *Comprimidos*

25 Se mezclan 0,01-50% del principio activo de Fórmula I, 15-50% de lactosa, 15-50% de almidón de patata, 5-15% polivinil pirrolidona, 1-5% de talco, 0,01-3% de esterato de magnesio, 1-3% de dióxido de silicio coloide y 2-7% de ultraamilopectina, luego se granula por granulación húmeda y se prensa hasta obtener los comprimidos.

b) *Grageas, comprimidos recubiertos*

30 Los comprimidos elaborados según el método arriba descrito se recubren con una capa compuesta por una película entero- o gastosoluble o de azúcar y talco. Se pulen las grageas con una mezcla de cera de abeja y cera de carnauba.

c) *Cápsulas*

35 Se mezclan bien 0,01-50% del principio activo de Fórmula I, 1-5% de lauril sulfato de sodio, 15-50% de almidón, 15-50% de lactosa, 1-3% de dióxido de silicio coloide y 0,01-3% de esterato de magnesio, se pasa la mezcla por un tamiz y se llenan con esta mezcla las cápsulas de gelatina endurecida.

d) *Suspensiones*

40 Ingredientes: 0,01-15% de principio activo de Fórmula I, 0,1-2% de hidróxido de sodio, 0,1-3% de ácido cítrico, 0,05-0,2% de nipagin (4-hidroxibenzoato de metil-sodio), 0,005-0,02% de nipasol, 0,01-0,5% de carbopol (ácido poliacrílico), 0,1-5% de etanol 96%, 0,1-1% de aditivos para el sabor, 20-70% de sorbitol (solución acuosa al 70%) y 30-50% de agua destilada.

45 Se añade carbopol en pequeñas cantidades y agitando muy bien a una solución de nipagin y ácido cítrico en 20 ml de agua destilada y se deja reposar durante 10-12 horas. Luego se añaden, agitando, hidróxido de sodio en 1 ml de agua destilada, la solución acuosa de sorbitol y por último el aditivo etanólico sabor frambuesa. A este vehículo se le añade el principio activo en pequeñas cantidades y se suspende con un homogenizador de inmersión. Por último, se rellena con agua destilada la suspensión hasta que tenga el volumen final deseado y se pasa la suspensión en jarabe a través de un aparato coloidal de moler.

e) *Supositorios*

55 Para cada supositorio se mezclan bien 0,01-15% del principio activo de Fórmula I y 1-20% de lactosa, luego se derrite 50-95% de vehículo graso (adeps) para supositorios (por ejemplo Witepsol 4), se enfriá a 35°C y se mezcla con un homogenizador la mezcla del principio activo y la lactosa. A continuación, se vacía la mezcla obtenida en moldes enfriados.

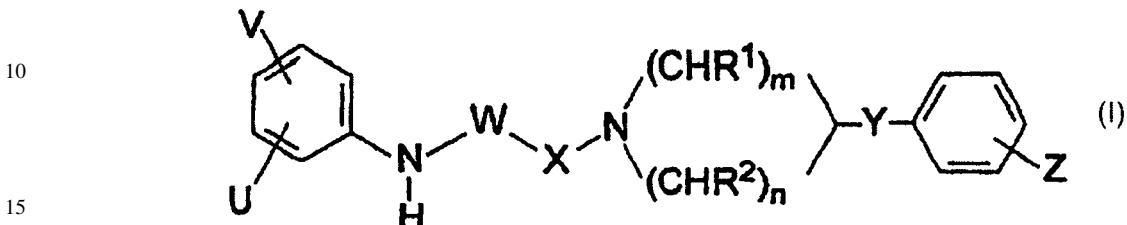
f) *Ampollas de polvo liofilizado*

60 Con agua bidestilada para inyecciones se elabora una solución con un 5% de manitol o lactosa y se filtra para obtener una solución esterilizada. Se elabora una solución con un 0,01-5% del principio activo de Fórmula I también con agua bidestilada para inyecciones y esta solución se filtra para obtener una solución esterilizada. Se mezclan ambas soluciones en condiciones de asepsia, se vacían en ampollas de 1 ml, se liofiliza el contenido de dichas ampollas y se precintan estas últimas bajo nitrógeno. Se disuelve el contenido de las ampollas en agua esterilizada o en una solución de cloruro de sodio acuoso esterilizado al 0,9% (fisiológico) antes de su administración.

REIVINDICACIONES

1. Nuevos derivados de amida de ácido carboxílico de Fórmula (I):

5



20 donde

-(CHR¹)ₘ- y -(CHR²)ₙ- son grupos -CH₂-CH₂-,

25 los grupos vecinos V y U forman juntos y con uno o más heteroátomos adicionales, idénticos o diferentes, y los grupos -CH= y/o -CH₂- o un anillo homo o heterocíclico de 4 a 7 componentes el cual está opcionalmente sustituido con oxo, tioxo, metilo o trifluorometilo, preferiblemente un anillo morfolina, pirrol, pirrolidina, oxo- o tioxo-pirrolidina, pirazol, pirazolidina, imidazol, imidazolidina, oxo- o tioxo-imidazol o imidazolidina, 1,4-oxazina, oxazol, oxazolidina, oxo- o tioxo-oxazolidina, o 3-oxo-1,4-oxazina,

30 X es un grupo -CO-

W es -CO-, -CH₂- ó un grupo -CH(-alquilo-), siendo alquilo un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de C,

35 Y es un átomo de oxígeno, o bien un grupo alquieno(C₁-C₄), alquineno(C₂-C₄), cicloalquieno, aminocarbonilo, -NH-, -N(alquilo)-, -CH₂O-, -CH(OH)-, -OCH₂-, donde alquilo significa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de C,

40 Z es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo nitro, amino, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), ciano, trifluorometilo, hidroxilo o carboxilo,

y sus antípodas ópticos o racematos y/o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico formadas con ácidos y bases.

45 2. Compuestos según la reivindicación 1, donde -(CHR¹)ₘ- y -(CHR²)ₙ- son grupos -CH₂-CH₂-, X significa un grupo -CO- y W es un grupo -CH₂- y V, U, Y y Z tienen los mismos significados que los definidos para la Fórmula (I).

50 3. Compuestos según la reivindicación 1, donde -(CHR¹)ₘ- y -(CHR²)ₙ- son grupos -CH₂-CH₂-, X y W significan grupos -CO- y V, U, Y y Z tienen el mismo significado que el definido para la Fórmula (I).

4. Un compuesto del siguiente grupo de derivados amida de ácido carboxílico dentro del alcance de la reivindicación 1:

2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida,

55 2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)acetamida,

2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida,

60 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)acetamida,

2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

65 5-{2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino}-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona,

6-{2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamino}-3H-benzoxazol-2-ona,

ES 2 312 603 T3

2-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)acetamida,

2-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida,

5 2-[4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)acetamida,

2-[4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

10 2-[4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

2-[4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)acetamida,

2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetamida,

15 2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-6-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetamida,

2-[4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida,

6-[2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxoethylamino]-3H-benzoxazol-2-ona,

20 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)-2-oxoacetamida,

2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida,

25 2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)-2-oxoacetamida,

2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida,

2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetamida,

30 30 N-(2-mercaptop-3H-bencimidazol-5-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)-2-oxoacetamida,

2-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

35 2-[4-(4-metoxibencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

2-[4-(3-metoxibencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

40 2-[4-(3-metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

2-[4-(4-cianobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

2-[4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

45 2-[4-(2,4-difluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

6-[2-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxoethylamino]-3H-benzoxazol-2-ona,

2-[4-(3,4-difluorobencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

50 2-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)acetamida,

2-[4-(4-metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida,

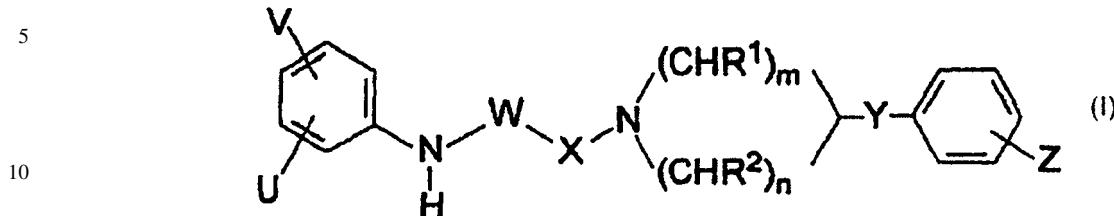
55 2-[4-(4-clorofenoxy)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida,

2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-2-(4-p-toliloxipiperidin-1-il)acetamida,

60 y/o los racematos, antípodas ópticos de los mismos y/o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos formadas con ácidos o bases.

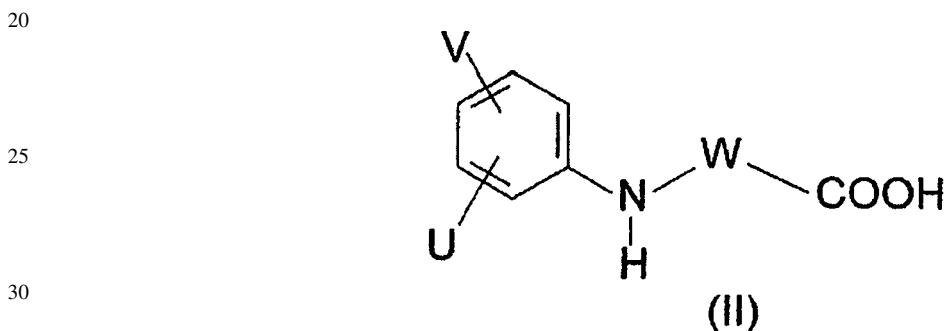
5. Composiciones farmacéuticas que tienen un efecto antagonista NMDA específico del subtipo NR2B, **caracterizadas** porque contienen una dosis eficaz desde el punto de vista biológico de un derivado amida de ácido carboxílico de Fórmula (I), en la que los significados de R¹, R², V, U, W, X, Y, Z, m y n son los definidos en la reivindicación 1, y/o los racematos, antípodas ópticos de los mismos y/o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos formadas con ácidos o bases como principio activo y agentes vehículo, materiales de carga y similares normalmente aplicados en las composiciones farmacéuticas.

6. Procedimiento para la síntesis de derivados amida de ácido carboxílico de Fórmula (I),



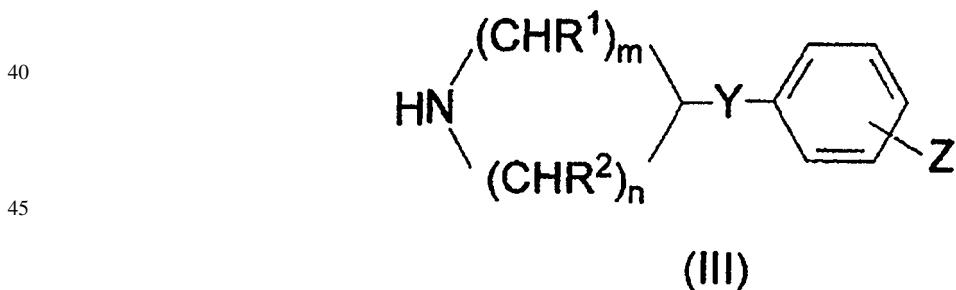
15 en la que el significado de R¹, R², V, U, W, X, Y, Z, m y n es el definido en la reivindicación 1, y/o racematos, antípodas ópticos de los mismos y/o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos formadas con ácidos o bases como principio activo, **caracterizado** porque

a) se hace reaccionar un ácido carboxílico de Fórmula (II)



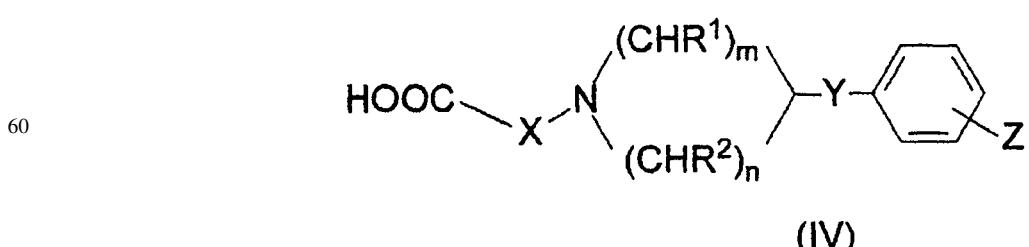
en la que el significado de U, V y W es el dado para la Fórmula (I)

35 ó un derivado reactivo del mismo con una amina de Fórmula (III)



50 en la que el significado de R¹, R², Y, Z, n y m es el dado anteriormente para la Fórmula (I), ó

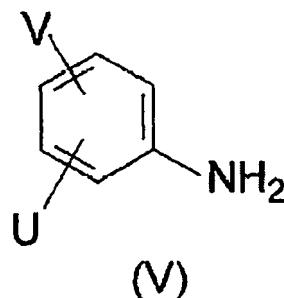
55 b) para producir compuestos de Fórmula (I) con un grupo -CO- en lugar de W, siendo el significado de R¹, R², Y, Z, U, V, X, n y m el dado anteriormente para la Fórmula (I), un ácido carboxílico de Fórmula (IV)



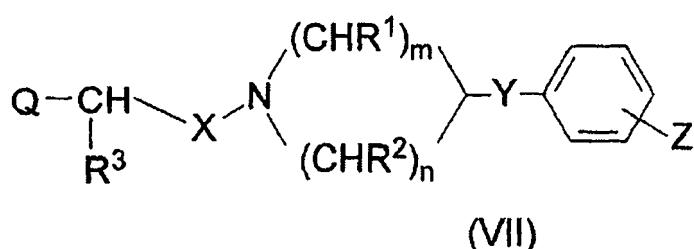
en la que el significado de X, R¹, R², Y, Z, n y m es el descrito anteriormente para la Fórmula (I),

ES 2 312 603 T3

6 un derivado reactivo del mismo se hace reaccionar con una amina de Fórmula (V)

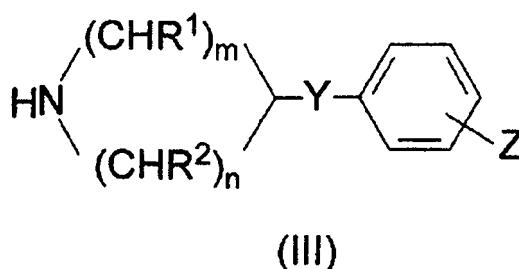
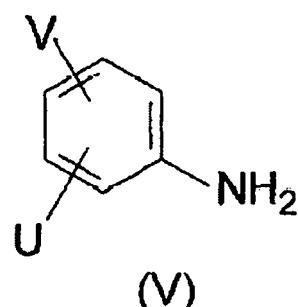


- en la que el significado de U y V es el dado para la Fórmula (I), ó
- c) para producir compuestos de Fórmula (I) con un grupo -CH₂- o -CH(-alquilo)- en lugar de W, siendo alquilo un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de C y el significado de R¹, R², Y, Z, U, V, X, n y m es como el dado para la Fórmula (I), un derivado halógeno de un compuesto de Fórmula (VII)

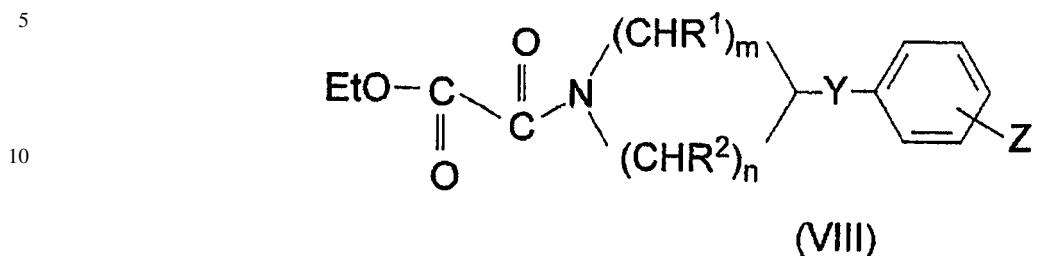


en la que Q es un átomo de halógeno, R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄) y X, R¹, R², Y, Z, n y m son como los descritos anteriormente para la Fórmula (I),

se hace reaccionar con una amina de Fórmula (V)



se hace reaccionar con etil oxalil cloruro en presencia de una base de soporte sólido en diclorometano, saponificándose el compuesto éster obtenido de Fórmula (VIII)



8. Procedimiento para la fabricación de composiciones farmacéuticas que tienen efecto antagonista del receptor NMDA selectivo del subtipo NR2B, **caracterizado** porque se mezcla un derivado de amida de ácido carboxílico de Fórmula (I), en la que el significado de R¹, R², V, U, W, X, Y, Z, m y n es el definido en la reivindicación 1, y/o los racematos, antípodas ópticos de los mismos y/o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico formadas con ácidos o bases, con vehículos, materiales de carga y similares de los normalmente empleados en farmacia.

9. Utilización de una cantidad o de cantidades eficaces de un derivado de amida de ácido carboxílico de Fórmula (I), en la que el significado de R¹, R², V, U, W, X, Y, Z, m y n es el definido en la reivindicación 1, y/o de los racematos, antípodas ópticos de los mismos y/o de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico formadas con ácidos o bases, bien como tales o combinados con vehículos, materiales de carga y similares de los habitualmente empleados en farmacología para la fabricación de un agente para el tratamiento y el alivio de los síntomas de las siguientes enfermedades de los mamíferos, incluidos seres humanos: traumatismos cerebrales o de la médula espinal, enfermedades neuronales asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), esclerosis lateral amiotrófica, tolerancia y/o dependencia al tratamiento opiáceo del dolor, síndromes de abstinencia de por ejemplo el alcohol, los opiáceos o la cocaína, desórdenes isquémicos del SNC, trastornos neurodegenerativos crónicos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad del Parkinson, la enfermedad de Huntington, estados de dolor y estados de dolor crónicos, como dolor neuropático o dolor asociado al cáncer, epilepsia, ansiedad, depresión, migrañas, psicosis, espasmos musculares, demencias de diverso origen, hipoglucemia, trastornos degenerativos de la retina, glaucoma, asma, tinnitus o pérdida de oído inducida por antibióticos aminoglicósidos.

10. Derivado de amida de ácido carboxílico de Fórmula (I), en la que el significado de R¹, R², V, U, W, X, Y, Z, m y n es el definido en la reivindicación 1, y/o los racematos, antípodas ópticos de los mismos y/o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico formadas con ácidos o bases, bien como tales o combinados con vehículos, materiales de carga y similares de los habitualmente empleados en farmacología para su utilización en el tratamiento y el alivio de los síntomas de las siguientes enfermedades de los mamíferos, incluidos seres humanos: traumatismos cerebrales o de la médula espinal, enfermedades neuronales asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), esclerosis lateral amiotrófica, tolerancia y/o dependencia al tratamiento opiáceo del dolor, síndromes de abstinencia de por ejemplo el alcohol, los opiáceos o la cocaína, desórdenes isquémicos del SNC, trastornos neurodegenerativos crónicos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad del Parkinson, la enfermedad de Huntington, estados de dolor y estados de dolor crónicos, como dolor neuropático o dolor asociado al cáncer, epilepsia, ansiedad, depresión, migrañas, psicosis, espasmos musculares, demencias de diverso origen, hipoglucemia, trastornos degenerativos de la retina, glaucoma, asma, tinnitus o pérdida de oído inducida por antibióticos aminoglicósidos.

35

40

45

50

55

60

65