



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 444**

51 Int. Cl.:
C07D 211/26 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03740634 .5**
86 Fecha de presentación : **17.04.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1499589**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

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

30 Prioridad: **19.04.2002 FR 02 04916**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

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

72 Inventor/es: **Dargazanli, Gihad;**
Estenne-Bouhtou, Geneviève;
Magat, Pascale;
Marabout, Benoit;
Medaisko, Florence;
Roger, Pierre;
Sevrin, Mireille y
Veronique, Corinne

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

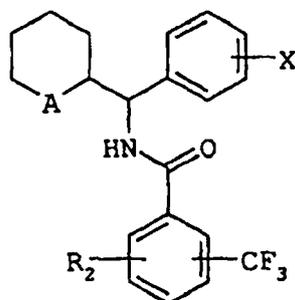
ES 2 286 444 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de *N*-fenil(piperidin-2-il)metilbenzamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

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



(I)

en la que A representa

R_1 bien un grupo de fórmula general $N-R_1$ en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de flúor, o bien un grupo cicloalquilo (C_4-C_7), o bien un grupo cicloalquil(C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_3), o bien un grupo fenil-alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o metoxi, o bien un grupo alquenoilo (C_2-C_4), o bien un grupo alquinilo (C_2-C_4),

o bien un grupo de fórmula general $N^+(O^-)R_1$ en la que R_1 es tal como se definió anteriormente,

o bien todavía un grupo de fórmula general $N^+(R')R_1$ en la que R' representa un grupo alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado y R_1 es tal como se definió anteriormente,

X representa un átomo de hidrógeno o uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 ,

R_2 representa bien un átomo de hidrógeno, bien uno o varios sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógenos y los grupos trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino de fórmula general NR_3R_4 en la que R_3 y R_4 representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), o forman con el átomo de nitrógeno que les lleva un ciclo pirrolidina, piperidina o morfolina, o bien un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo o un grupo tales como los definidos por el símbolo X anteriormente.

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

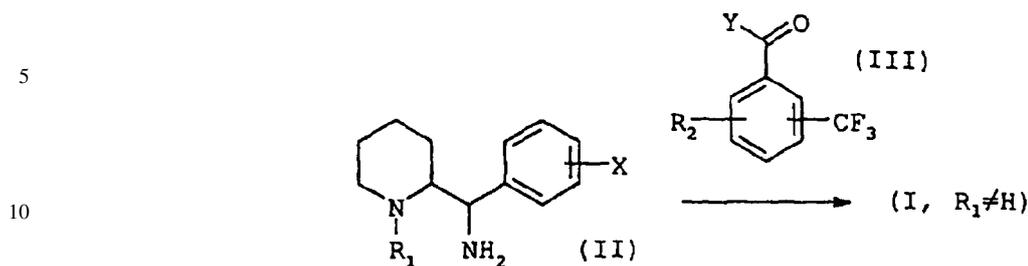
Compuestos de estructura análoga a la de los compuestos de la invención se describen en la patente US--5254569 como analgésicos, diuréticos, anticonvulsivos, anestésicos, sedantes, cerebroprotectores, por un mecanismo de acción sobre los receptores opioides. Otros compuestos de estructura análoga se describen en la solicitud de patente EP--0499995 como antagonistas $5-HT_3$ útiles en el tratamiento de trastornos psicóticos, de enfermedades neurológicas, síntomas gástricos, náuseas y vómitos. El propio documento WO 01/81308 describe compuestos inhibidores del transporte de glicina que son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

Los compuestos de la invención presentan una actividad específica como inhibidores específicos de los transportadores de la glicina glyt1 y/o glyt2.

Los compuestos preferidos como inhibidores del transportador glyt1 son de configuración ($1S,2S$) con R_2 que representa uno o varios átomos de halógenos o grupos trifluorometilo, mientras que los compuestos preferidos como inhibidores del transportador glyt2 tienen la configuración ($1R,2R$) con R_2 que representa un átomo de halógeno y un grupo amino de fórmula general NR_3R_4 .

Los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un grupo de fórmula general $N-R_1$, en la que R_1 es distinto de un átomo de hidrógeno que pueden prepararse por un procedimiento ilustrado por el esquema 1 siguiente.

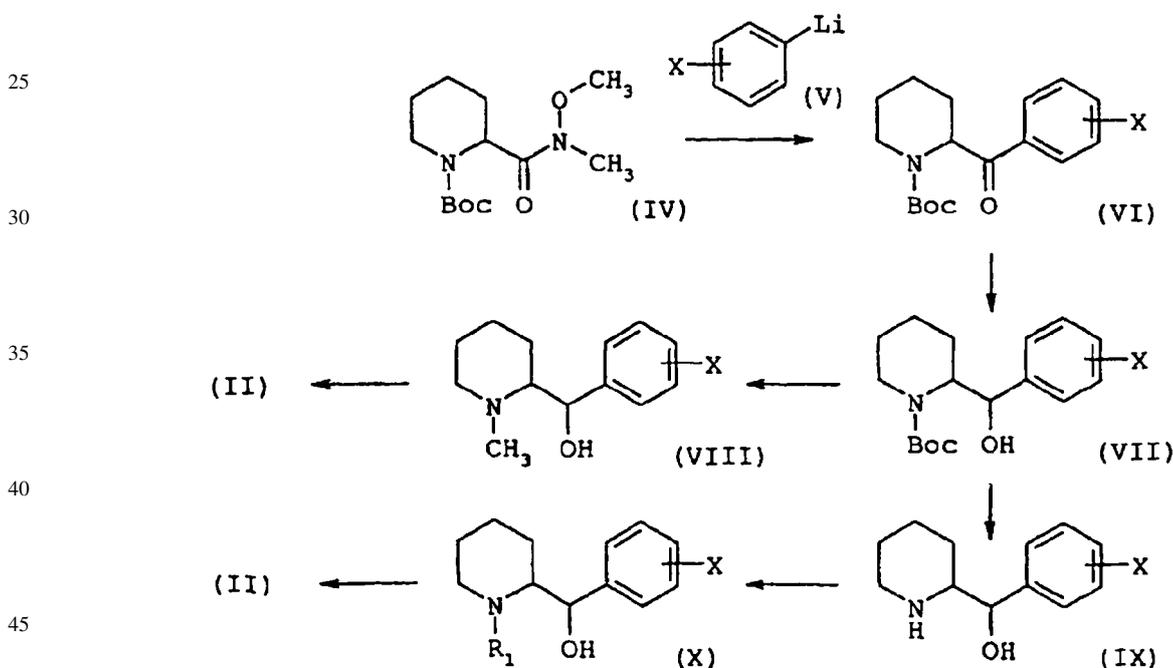
Esquema 1



15 Se efectúa un acoplamiento de una diamina de fórmula general (II), en la que R_1 y X son tal como se definieron anteriormente (con R_1 distinto de un átomo de hidrógeno) con un ácido activado o un cloruro de ácido de fórmula general (III) en la que Y representa un grupo nucleófilo, tal como un átomo de halógeno y R_2 es tal como se definió anteriormente, utilizando los métodos conocidos por el experto en la técnica.

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

Esquema 2



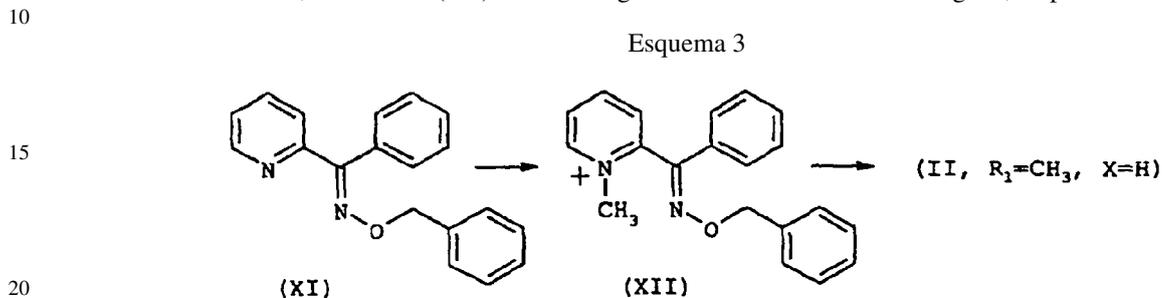
50 Se hace reaccionar la amida de Weinreb de fórmula (IV) con el derivado de fenil-litio de fórmula general (V), en la que X es tal como se definió anteriormente, en un disolvente de tipo éter como el éter dietílico, entre -30°C y la temperatura ambiente; se obtiene una cetona de fórmula general (VI) que se reduce a alcohol de configuración treo de fórmula general (VII) con un agente reductor tal como K-Selectride[®] o L-Selectride[®] (tri-sec-butil-borohidruro de potasio o de litio), en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, entre -78°C y la temperatura ambiente. El carbamato de fórmula general (VII) después puede reducirse a continuación al *N*-metilaminoalcohol treo de fórmula general (VIII) mediante un hidruro mixto tal como el hidruro doble de litio y aluminio, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. A continuación se transforma el alcohol treo de fórmula general (VIII) en el intermedio treo de fórmula general (II) en la que R_1 representa un grupo metilo, en dos etapas: en primer lugar, se transforma la función alcohol en el grupo nucleófilo, por ejemplo, un grupo metansulfonato, mediante el cloruro de metilsulfonilo, en un disolvente clorado como el diclorometano, y en presencia de una base como la trietilamina, entre 0°C y la temperatura ambiente, y luego se hace reaccionar el grupo nucleófilo con amoniaco licuado a -50°C , en un alcohol como etanol, en un medio cerrado tal como un autoclave, entre -50°C y la temperatura ambiente.

65 Se puede igualmente desproteger el carbamato de fórmula general (VII) mediante una base fuerte tal como la potasa acuosa, en un alcohol tal como metanol, para obtener el aminoalcohol treo de fórmula general (IX), proceder a continuación a una *N*-alquilación mediante un derivado halogenado de fórmula R_1Z , en la que R_1 es tal como se definió anteriormente, pero diferente de un átomo de hidrógeno, y Z representa un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida, entre la temperatura

ambiente y 100°C. Se trata a continuación el alcohol de fórmula general (X) así obtenido de la misma forma descrita para el alcohol de fórmula general (VIII).

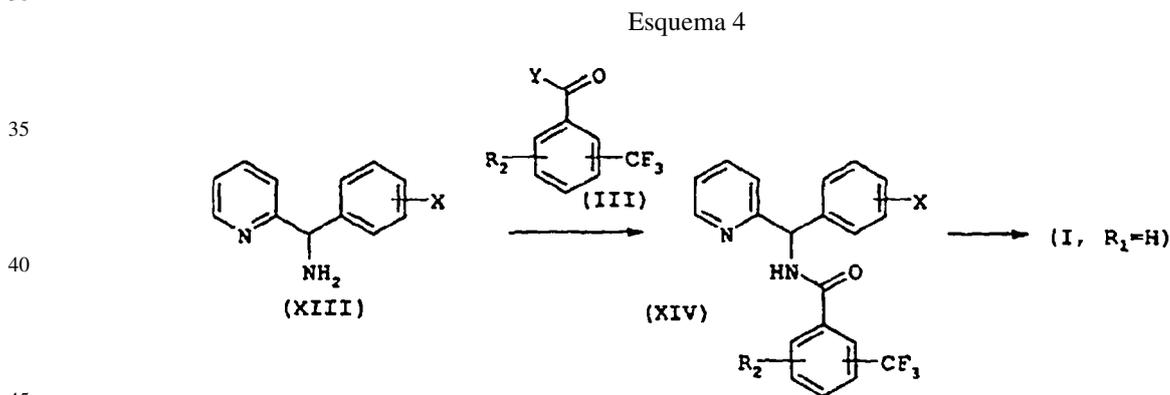
5 Puede utilizarse otra variante del procedimiento, ilustrada por el esquema 3 que sigue, en el caso en el que R₁ representa un grupo metilo y X representa un átomo de hidrógeno.

Se cuaterniza la piridinoxima de fórmula (XI), por ejemplo mediante el trifluorometansulfonato de metilo, en un disolvente de tipo éter tal como éter dietílico a temperatura ambiente. Se somete a continuación la sal de piridinio obtenida de este modo, de fórmula (XII) a una hidrogenación en atmósfera de hidrógeno, en presencia de un



20 catalizador tal como el óxido de platino, en una mezcla de alcohol y de ácido acuoso tal como el etanol y el ácido clorhídrico 1 N. Se obtiene la diamina de fórmula general (II) en la que R₁ representa un grupo metilo y X representa un átomo de hidrógeno en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros *treo/eritro* 9/1. Se puede salificar, por ejemplo con ácido oxálico, a continuación purificarla por recristalización del oxalato formado en una mezcla de alcohol y de un disolvente de tipo éter tal como metanol y éter dietílico para obtener el diastereoisómero *treo* (1*R*,2*R*; 1*S*,2*S*) puro.

25 Los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un grupo de fórmula general N-R₁, en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno pueden prepararse por un procedimiento ilustrado por el esquema 4 siguiente.



40 A partir de la amina de fórmula general (XIII), en la que X es tal como se definió anteriormente, se efectúa un acoplamiento con un ácido activado o un cloruro de ácido, tal como se describió anteriormente, de fórmula general (III), según los métodos conocidos por el experto en la materia, para obtener el compuesto de fórmula general (XIV). Por último se efectúa una hidrogenación de este último, por ejemplo mediante el hidrógeno en presencia de un catalizador tal como el platino al 5% sobre carbono, en un disolvente ácido tal como el ácido acético glacial, para obtener finalmente un compuesto de fórmula general (I) en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno.

45 Otro método consiste, según el esquema 2, en utilizar un compuesto de fórmula general (I) en la que R₁ representa bien un grupo fenilmetilo opcionalmente sustituido, y en desproteger el nitrógeno del ciclo piperidina, por ejemplo por un agente oxidante o por un ácido de Lewis tal como el tribromuro de boro, o por hidrogenólisis, ya sea un grupo alqueno, con preferencia un grupo alilo, seguido de una desprotección por un complejo de Pd⁰, para obtener un compuesto de fórmula general (I) en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno.

50 Los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un grupo de fórmula general N⁺(O⁻)R₁ pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un grupo de fórmula general N-R₁, en la que R₁ es tal como se describió anteriormente, por reacción con un agente oxidante, por ejemplo el ácido 3-cloroperbenzoico, en un disolvente clorado tal como el diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la ambiente.

55 Los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un grupo de fórmula general N⁺(R')R₁, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un grupo de fórmula general N-R₁, por reacción con un halogenuro de alquilo de fórmula general R'-Z, en la que R' es tal como se definió anteriormente

y Z representa un átomo de halógeno, en un disolvente polar tal como el acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre la del ambiente y 100°C.

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

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

Los ácidos y cloruros de ácidos de fórmula general (III) están disponibles en el comercio, salvo en el caso del ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico. Se puede preparar este último por cloración del ácido 4-amino-5-trifluorometilbenzoico con el cloruro de sulfurilo en un disolvente clorado tal como el cloroformo, según un método análogo al descrito en *Arzneim. Forsch.*, **34**, 11a, (1984), 1668-1679.

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

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

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

Ejemplo 1

(Compuesto nº 33)

Hydrocloruro de treo--2-cloro-N-[(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometil-benzamida 1:1

1.1. 2-benzoilpiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

En un matraz de 250 ml, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 8,0 g (29,4 mmoles) de 2-(*N*-metoxi-*N*-metilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 100 ml de éter dietílico anhidro, se enfría el medio a -25°C, se añaden, gota a gota, 16 ml (29,4 mmoles) de una disolución 1,8 M de fenil-litio en una mezcla 70/30 de ciclohexano y éter dietílico y se mantiene la agitación durante 2 h.

Después de la hidrólisis con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio se separa la fase acuosa, se la extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se la filtra y se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtienen 2 g de sólido blanco.

1.2. *treo*-[hidroxi(fenil)metil]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

En un matraz de 250 ml, en atmósfera de argón, se introducen 2,0 g (6,9 mmoles) de 2-benzoil-piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 30 ml de éter dietílico anhidro, se enfría la solución a -78°C, se añaden gota a gota 20,7 ml (20,7 mmoles) de una solución 1 M de tri-sec-butilborohidruro de litio en éter dietílico y se mantiene la agitación durante 3 h.

Se hidroliza la mezcla con 16 ml de agua y 16 ml de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35%, y se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente agitando durante 2 h.

ES 2 286 444 T3

Se diluye con agua y acetato de etilo, se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Después del lavado de las fases orgánicas reunidas, secado sobre sulfato de sodio y evaporación del disolvente a presión reducida, se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano.

5 Se obtienen 2,0 g de producto aceitoso.

1.3. *treo-fenil(piperidin-2-il)metanol*

10 En un matraz de 250 ml se pone una solución de 2,0 g (6,9 mmoles) de *treo*-[hidroxi(fenil)metil]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 40 ml de metanol, se añade una solución acuosa de potasa preparada a partir de 2 g de potasa en lentejas y 20 ml de agua, y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h.

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

Punto de fusión: 172-174°C.

1.4. *treo-(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetanol*

20 En un matraz esférico de 100 ml se coloca una solución de 1 g (5,2 mmoles) de *treo*-fenil(piperidin-2-il)metanol en 30 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra, se añaden 0,39 ml (5,2 mmoles) de bromoetano y 0,8 g (5,8 mmoles) de carbonato de potasio, y se calienta la mezcla a 80°C durante 2 h.

25 Se enfría a temperatura ambiente, se hidroliza mediante adición de agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Después del lavado de las fases orgánicas reunidas con agua, y luego con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, del secado sobre sulfato de magnesio, de la filtración y de la evaporación del disolvente a presión reducida, se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtienen 0,8 g de compuesto aceitoso.

30

1.5. *treo-(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetanol*

35 En un matraz de 100 ml, en atmósfera de argón, se introducen 0,8 g (3,65 mmoles) de *treo*-(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetanol y 0,48 ml (3,65 mmoles) de trietilamina en 20 ml de diclorometano anhidro, se enfría el medio a 0°C, se añaden 0,28 ml (3,63 mmoles) de cloruro de metansulfonilo y se deja volver la mezcla lentamente a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra a baja presión.

40 En un autoclave provisto de agitación magnética y enfriado a -50°C, se introduce amoníaco licuado y se añade el metansulfonato preparado previamente en 10 ml de etanol absoluto, se cierra el autoclave y se mantiene la agitación durante 48 h.

Se trasvasa la mezcla a un matraz esférico, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol.

45 Se obtienen 0,3 g de compuesto aceitoso que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

1.6. *Hidrocloreto de treo--2-cloro-N-[(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1*

50 En un matraz esférico de 50 ml se introducen sucesivamente 0,3 g (1,37 mmoles) de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico, 0,26g (1,37 mmoles) de hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 0,19 g (1,37 mmoles) de hidroxibenzotriazol en solución en 10 ml de diclorometano y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min.

55 Se añaden 0,3 g (1,37 mmoles) de *treo*-(1-etil-piperidin-2-il)fenilmetilamina en solución en algunos ml de diclorometano y se continúa la agitación durante 5 h.

60 Se hidroliza la mezcla con agua, se extrae varias veces con diclorometano. Después del lavado de las fases orgánicas con agua; luego con una disolución acuosa de sosa 1 N, del secado sobre sulfato de magnesio, de la filtración y de la evaporación del disolvente a presión reducida, se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtienen 0,25 g de producto aceitoso.

65 Se disuelve este último en algunos ml de propan-2-ol, se añaden 5,9 ml de una solución 0,1N de ácido clorhídrico en propan-2-ol, y se concentra la mezcla a presión reducida a fin de reducir el volumen del disolvente. Después de trituración se aíslan finalmente 0,15 g de hidrocloreto en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 230-232°C.

ES 2 286 444 T3

Ejemplo 2

(Compuesto nº 18)

5 *Hidrocloreto de 2-cloro-N-[(1S)-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3-trifluoro-metilbenzamida 1:1*

2.1. *(2S)-2-benzoilpiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo*

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

Se obtienen 4,55 g de producto sólido.

Punto de fusión: 123-125°C.

20

$[\alpha]_D^{25} = -25,4^\circ$ (c=2,22; CH₂Cl₂) ee=97,2%.

2.2. *(1S)-2-[(2S)-hidroxi(fenil)metil]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo*

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

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

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

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

40

$[\alpha]_D^{25} = +63,75^\circ$ (c=0,8; CH₂Cl₂) ee=97,8%.

2.3. *(1S)-[(2S)-(1-metilpiperidin--2-il)]fenilmetanol*

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

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

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

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

55

2.4. *(1S)-[(2S)-(1-metilpiperidin--2-il)]fenilmetanamina*

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

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

Se transvasa la mezcla a un matraz esférico y se aísla la amina en forma de producto aceitoso que se utiliza tal
cual en la etapa siguiente.

ES 2 286 444 T3

2.5. Hidrocloruro de 2-cloro-N-[(1S)-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida 1:1

Utilizando el modo operatorio descrito en el punto 1.6, a partir de 1 g (4,9 mmoles) de ácido 2-cloro-3-trifluorometilbenzoico, 0,9 g (4,9 mmoles) de hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,66 g (4,6 mmoles) de 1-hidroxibenzo-triazol y 1 g (4,9 mmoles) de (1S)-[(2S)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina, se obtienen, después de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol, 0,45 g de producto en forma de base.

Se disuelve este último en algunos ml de propan-2-ol, se añaden 10,9 ml de una solución 1N de ácido clorhídrico en propan-2-ol y se concentra la mezcla a presión reducida a fin de reducir el volumen del disolvente.

Tras la trituración se aíslan finalmente 0,37 g de hidrocloruro en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 230-232°C.

$[\alpha]_D^{25} = +70,3^\circ$ (c=0,825; CH₃OH) ee>99%.

Ejemplo 3

(Compuesto nº 24)

Hidrocloruro de treo-4-amino-3-cloro-N-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida 1:1

3.1. Trifluorometansulfonato de 2-(benciloxiiminofenilmetil)-1-metilpiridinio

A una suspensión de 35 g (120 mmoles) de fenil(piridin-2-il)metanona O-benciloxima en 200 ml de éter dietílico se añaden, gota a gota y a 0°C, 17,4 ml (120 mmoles) de trifluorometansulfonato de metilo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se recoge el precipitado formado por filtración y se seca a presión reducida.

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

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

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

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

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

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

Se aíslan finalmente 4,7 g de etanodioato del diastereoisomero treo puro. Punto de fusión: 156-159°C.

3.3. Ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico

En un matraz esférico de 500 ml se colocan 7,8 g (40 mmoles) de ácido 4-amino-5-trifluorometilbenzoico en 80 ml de cloroformo en presencia de 9,97 ml (50 mmoles) de cloruro de sulfurilo y se agita la mezcla a reflujo durante una noche.

El disolvente se evapora a presión reducida, se recoge el residuo del agua y se extrae el amoníaco de la mezcla se extrae con diclorometano. Se acidifica la fase acuosa, se recoge el precipitado formado por filtración y se seca a presión reducida.

Se obtienen 9 g de producto.

Punto de fusión: 229-235°C.

3.4. Hidrocloruro de treo-4-amino-3-cloro-N-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida 1:1

En un matraz esférico de 100 ml se colocan 0,52 g (2,15 mmoles) de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico, 0,37 g (1,96 mmoles) de hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,26 g (1,96 mmoles)

ES 2 286 444 T3

de 1-hidroxibenzotriazol en 5 ml de 1,2-dicloroetano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se añaden 0,4 g (1,96 mmoles) de treo-(1-metil-piperidin-2-il)fenilmetanamina en solución en 5 ml de 1,2 diclorometano y se deja la mezcla en agitación durante 12 h.

5 Se hidroliza con agua, se añade potasa en lentejas hasta obtener un pH básico, y se extrae la mezcla con diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

10 Se aíslan 0,4 g de compuesto en forma de base.

Se disuelve este último en algunos ml de propan-2-ol, se añaden 9,4 ml de una solución 0,1N de ácido clorhídrico en propan-2-ol y se evapora el disolvente a presión reducida. Se recoge el residuo y se seca a vacío.

15 Se obtienen 0,285 g de producto sólido.

Punto de fusión: 270-272°C.

Ejemplo 4

20 (Compuesto nº 25)

Hidrocloruro de 4-amino-3-cloro-N-[(R)-[(2R)-1-metil-piperidin-2-il]fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida 1:1

25 4.1. (1R)-[(2R)-(1-metilpiperidin-2-il)]fenilmetanamina

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

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

35 Punto de fusión: 171, 5°C.

$[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$ (c=1; CH₃OH) ee>99%.

40 4.2. *Hidrocloruro de 4-amino-3-cloro-N-[(R)-[(2R)-1-metil-piperidin-2-il]fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida 1:1*

Utilizando el modo operativo descrito en el punto 3.4 anteriormente, a partir de 1,04 g (4,37 mmoles) de ácido 4-amino-3-cloro-5-trifluorometilbenzoico, de 0,46 g (3,97 mmoles) de hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, de 0,53 g (3,97 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y de 1,5 g (3,97 mmoles) de (1R)-[(2R)-metilpiperidin-2-il]fenilmetanamina, se obtienen 1,12 g de producto en forma de base.

Se prepara el hidrocloreuro añadiendo 28,2 ml de una disolución 0,1 N de ácido clorhídrico en propan-2-ol a una solución de 1,12 g de base en solución en algunos ml de propan-2-ol. Se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el sólido obtenido y se seca a presión reducida.

50 Se aíslan finalmente 0,9 g de hidrocloreuro en forma de un sólido blanco. Punto de fusión: 175-185°C.

$[\alpha]_D^{25} = +18,4^\circ$ (c=0,091; CH₃OH) ee=97,8%.

55 Ejemplo 5

(Compuesto nº 36)

Hidrocloruro de treo--2-cloro-N-[-(2-fenil(piperidin-2-il)metil]-3-trifluorometil-benzamida 1:1

60 5.1. *2-cloro-N-[-fenil(piridin-2-il)metil]-3-trifluorometilbenzamida*

En un matraz esférico de 250 ml, se colocan 1,61 g (7,16 mmoles) de ácido 2-cloro-3-trifluorometanobenzoico, 1,4 g (7,28 mmoles) de hidrocloreuro de 1-[3-(dimetil-amino)propil]-3-etilcarbodiimida, 0,218 g (1,79 mmoles) de 4-dimetilaminopirina en disolución en 60 ml de diclorometano, se agita la mezcla durante 15 min, se añaden 1,1 g (5,97 mmoles) de fenil(piridin-2-il)metanamina en disolución en 60 ml de diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h.

ES 2 286 444 T3

Se hidroliza añadiendo agua, se añade una disolución de sosa acuosa al 35%, se separa la fase orgánica, se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol y se aíslan finalmente 1,34 g de producto en forma de aceite amarillo que cristaliza, y que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

5.2. Hidrocloruro de *treo*--2-cloro-*N*-[(-2-fenil(piperidin-2-il)metil)]-3-trifluorometil-benzamida 1:1

En un reactor de Parr se coloca una disolución de 4,17 g (10 mmoles) de 2-cloro-*N*-[fenil(piridin-2-il)metil]-3-trifluorometilbenzamida en 43 ml de ácido acético glacial, se añade 0,1 g de carbón con paladio al 5% y se efectúa una hidrogenación a 0,35 Mpa y 50°C durante 3 h.

Después de volver a la temperatura ambiente se elimina el catalizador por filtración, se concentra el filtrado a presión reducida, se recoge el residuo con el agua y el acetato de etilo, se añade sosa concentrada y se extrae la mezcla varias veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo mediante dos cromatografías sucesivas en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla 100/0 a 95/5 de diclorometano y metanol, para separar el producto de partida que no ha reaccionado.

Se aíslan 0,8 g del diastereoisómero *treo* (menos polar).

Se prepara el hidrocloruro disolviéndole en algunos ml de propan-2-ol y se añaden 20 ml de una solución 0,1N de ácido clorhídrico en propan-2-ol. Se evapora parcialmente el disolvente a presión reducida, se obtiene un sólido blanco por trituración, se recoge por filtración y se seca a presión reducida.

Se obtienen finalmente 0,6 g de hidrocloruro.

Punto de fusión: 234-235°C.

Ejemplo 6

(Compuesto nº 37)

Hidrocloruro de 2-cloro-*N*-[(*S*)-fenil-[(2*S*)-piperidin-2-il]metil]-3-(trifluorometil)-benzamida 1:1

En un matraz de dos bocas de 500 ml provisto de agitación magnética, de circulación de argón y de un refrigerante, se introducen 8,36 g (3 eq.) de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico en solución en 100 ml de diclorometano anhidro. Se añaden 0,2 g (0,01 eq.) de paladio tetrakis(trifenilfosfina) y se calienta el medio de reacción a 35°C. Se añade una solución de 7,8 g (19,18 mmoles) de *N*-[(*S*)-[(2-*S*)-1-alilpiperidin-2-il](fenil)metil]-2-cloro-3-((trifluorometil)benzamida (obtenido según un modo operatorio análogo al del ejemplo 1), y se sigue la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina. Se añaden 100 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico, se decanta y se extrae dos veces con 100 ml de diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de agua y después 100 ml de una solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida.

Se obtienen 10,15 g de un sólido beige que se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano que contiene 0,4% de una disolución de amoníaco al 33%.

Se aíslan 4,8 g de un sólido blanquecino. Se disuelve este último en 50 ml de propan-2-ol y se añaden 125 ml de una solución 0,1N de ácido clorhídrico en propan-2-ol y se concentra la mezcla a presión reducida a fin de reducir el volumen del disolvente.

Después de la trituración se aíslan 4,33 g de hidrocloruro en forma de cristales blancos.

Punto de fusión: 223-225°C.

$[\alpha]_D^{25} = +80,7^\circ$ (c=0,5; CH₃OH) ee>98%.

Ejemplo 7

(Compuestos nº 69 y 70)

2-cloro-*N*-[[1-metil-1-óxido-piperidin-2-il](fenil)metil]-3-trifluorometilbenzamida

En un matraz esférico de 50 ml provisto de agitación magnética, se introducen 0,54 g (1,3 mmoles) de *treo*-2-cloro-*N*-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida en 20 ml de diclorometano anhidro a 0°C, se añade una solución de 0,28 g (1,2 eq.) de ácido 3-cloroperbenzoico en 5 ml de diclorometano y se deja volver a temperatura ambiente en agitación durante 12 h.

ES 2 286 444 T3

Se añaden 30 ml de agua, se decanta y se extrae la fase acuosa dos veces con 30 ml de diclorometano, se lavan las fases combinadas con 100 ml de agua y después 100 ml de una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se eliminan los disolventes a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol.90/10 en 40 min.

5

Se aíslan 0,15 g del primer isómero *N*-óxido (Punto de fusión: 100-102°C) y 0,03 g del segundo isómero *N*-óxido

Punto de fusión: 126-128°C).

10 Ejemplo 8

(Compuesto nº 71)

Yoduro de (2S)-2-[(1S)-[[2-cloro-3-(trifluorometil)benzoil]amino](fenil)metil]-1,1-dimetilpiperidinio

15

En un matraz de dos bocas de 50 ml provisto de agitación magnética, de una circulación de argón y de un refrigerante, se introducen 0,15 g (0,36 mmoles) de 2-cloro-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida en disolución en 20 ml de acetonitrilo, se añaden 0,5 ml de yodometano y se calienta a 80°C durante 2 h.

20

Se concentra la mitad del medio de reacción, la sal de amonio precipita, se filtra y se seca a presión reducida.

Se aíslan 0,17 g de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 121-123°C.

25

La tabla 1 que sigue ilustra las estructuras químicas de algunos compuestos de la invención.

En la columna "A", cC_3H_5 designa un grupo ciclopropilo. En la columna "CF₃" está indicada la posición del grupo CF₃ en la fórmula general (I). En la columna "R₂", C₆H₅ designa un grupo fenilo. En la columna "Sal", "-" designa un compuesto en estado de base, "HCl", designa un hidrocloruro y "tfa", designa un trifluoroacetato.

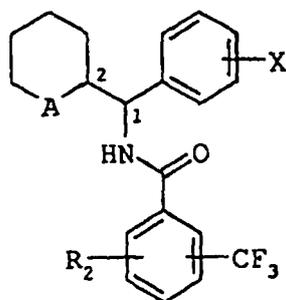
30

La tabla 2 ilustra las propiedades físicas, puntos de fusión y poderes rotativos, de algunos compuestos.

35

TABLA 1

40



45

50

n°	Estereoquímica	A	X	CF ₃	R ₂	Sal
1	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	6	2-F,3-Cl	HCl
2	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	4-CF ₃	HCl
3	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	6-CF ₃	HCl
4	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	5-Cl	HCl
5	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	4-F	-
6	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	5-CF ₃	-
7	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	2	3-Cl	HCl
8	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	4	2,6-Cl ₂	HCl
9	treo (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ;1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)	N-CH ₃	H	4	2-Cl	HCl

65

ES 2 286 444 T3

n°	Estereoquímica	A	X	CF ₃	R ₂	Sal
10	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	4	3-Cl	HCl
11	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	3	4-F	HCl
12	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	3	H	HCl
13	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
14	(1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
15	(1R,2R)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
16	treo (1R, 2R, 1S, 2S)	N-CH ₃	H	3	5-CF ₃	HCl
17	treo (1R, 2R, 1S, 2S)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
18	(1S,2S)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
19	(1R,2R)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
20	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	3	4-Cl	HCl
21	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-F,3-Cl	-
22	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-F	-
23	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-OCH ₃ , 4-C ₆ H ₅	HCl
24	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	3-Cl, 4-NH ₂	HCl
25	(1R,2R)	N-CH ₃	H	5	3-Cl, 4-NH ₂	HCl
26	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	2-CH ₃	3	2-Cl	HCl
27	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	3	2,6-Cl ₂	HCl
28	(1S,2S)	N-CH ₃	H	3	2,6-Cl ₂	HCl
29	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl
30	(1S,2S)	N-CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl
31	(1S,2S)	N-CH ₃	4-Cl	3	2-Cl	HCl
32	(1S,2S)	N-CH ₃	4-C(CH ₃) ₃	3	2-Cl	tfa
33	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₂ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
34	(1S,2S)	N-CH ₃	4-CH ₃	3	2-Cl	HCl
35	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	2	4-Cl	HCl
36	treo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	2-Cl	HCl
37	(1S,2S)	NH	H	3	2-Cl	HCl
38	(1R,2R)	NH	H	3	2-Cl	HCl
39	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
40	(1S,2S)	N-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
41	treo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
42	(1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl

ES 2 286 444 T3

n°	Estereoquímica	A	X	CF ₃	R ₂	Sal
43	(1S,2S)	N-CH ₂ cC ₃ H ₅	H	3	2-Cl	HCl
44	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	3	2-CH ₃	HCl
45	(1S,2S)	N-CH(CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
46	(1S,2S)	N-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
47	(1S,2S)	N-CH ₂ C=CH	H	3	2-Cl	HCl
48	(1S,2S)	N-CH ₂ C ₆ H ₅	H	3	2-Cl	HCl
49	(1S,2S)	N-CH ₂ [3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃]	H	3	2-Cl	-
50	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-CH ₃	HCl
51	treo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₃ CF ₃	H	3	2-Cl	HCl
52	(1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3	2-CH ₃	HCl
53	treo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-F	3	2-CH ₃	HCl
54	treo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl
55	treo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-Cl	3	2-Cl	HCl
56	treo (1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-Cl	3	2-CH ₃	HCl
57	(1S,2S)	N-CH ₃	H	3	2-CH ₃	HCl
58	(1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-F	3	2-Cl	HCl
59	treo (1R,2R;1S,2S)	N-CH ₂ CH=CH ₂	H	3	2-Cl	HCl
60	(1S,2S)	N-CH ₂ CH=CH ₂	H	3	2-Cl	HCl
61	(1S,2S)	NH	H	3	2-CH ₃	HCl
62	(1S,2S)	NH	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
63	(1S,2S)	NH	H	5	2-Cl	HCl
64	treo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	2	4-CF ₃	HCl
65	treo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	H	HCl
66	treo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	2-F	HCl
67	treo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	5-CF ₃	HCl
68	treo (1R,2R;1S,2S)	NH	H	2	5-CF ₃	HCl
69	treo (1R,2R;1S,2S)	N ⁺ (O)CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
70	treo (1R,2R;1S,2S)	N ⁺ (O)CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
71	(1S,2S)	N ⁺ (CH ₃) ₂	H	3	2-Cl	HCl
Compuesto n° 69: diastereoisómero más polar Compuesto n° 70: diastereoisómero más polar						

ES 2 286 444 T3

TABLA 2

n°	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
1	>270	-
2	152-154	-
3	>285	-
4	275-276	-
5	51-52	-
6	169	-
7	228-229	-
8	287-288	-
9	84-86	-
10	187-191	-
11	237,5-238,5	-
12	174-176	-
13	229-231	-
14	95-100	+67,7 (c=0,26; CH ₃ OH)
15	95-100	-66,5 (c=0,275; CH ₃ OH)
16	200-201,5	-
17	215-216	-
18	230-232	+70,7 (c=0,825; CH ₃ OH)
19	243-248	-74,26 (c=0,715; CH ₃ OH)
20	225-227	-
21	150-151	-
22	196-197	-
23	153-154	-
24	270-272	-
25	175-185	+18,4 (c=0,091; CH ₃ OH)
26	277-279	-

ES 2 286 444 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

n°	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
27	297-300	-
28	260-262	+50, 53 (c=0,56; CH ₃ OH)
29	109-111	-
30	236-238	+50,23 (c=0,325; CH ₃ OH)
31	238-240	
32	95-97	
33	230-232	-
34	222-224	+70,9 (c=0,573; CH ₃ OH)
35	258-259	-
36	234-235	-
37	223-225	+80, 7 (c=0,5; CH ₃ OH)
38	217-219	-74,2 (c=0,51; CH ₃ OH)
39	158-160	-
40	80-82	+67,3 (c=0,854; CH ₃ OH)
41	124-126	-
42	210-212	+80, 7 (c=0,896; CH ₃ OH)
43	200-202	+71, 7 (c=0,882; CH ₃ OH)
44	259-260	-
45	256-258	+18, 1 (c=1; CH ₃ OH)
46	200-202	+79,7 (c=0,798; CH ₃ OH)
47	79-81	-

ES 2 286 444 T3

n°	F (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
48	216-218	+66,4 (c=1; CH ₃ OH)
49	132	
50	256-257	
51	162-164	
52	101-103	+57,9 (c=0,87; CH ₃ OH)
53	234-236	
54	110-112	
55	199-201	
56	94-96	
57	141-143	+56,3 (c=0,59; CH ₃ OH)
58	224-226	+74,90 (c=0,66; CH ₃ OH)
59	138-140	
60	104-106	+78,5 (c=0,57; CH ₃ OH)
61	214-216	+54,8 (c=0,2; CH ₃ OH)
62	135-137	+86,3 (c=0,5; CH ₃ OH)
63	194-196	+61,5 (c=0,5; CH ₃ OH)
64	149-151	
65	199-201	
66	221-223	
67	167-169	
68	255-257	
69	126-128	
70	100-102	
71	121-123	

ES 2 286 444 T3

Los compuestos de la invención han sido sometidos a una serie de ensayos farmacológicos que han puesto en evidencia su interés como sustancias con actividades terapéuticas.

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

5 La captura de [¹⁴C]glicina se estudia en células SK-N-MC (células neuro-epiteliales humanas) que expresan el transportador humano glyt1 natural para la medida de la radioactividad incorporada en presencia o en ausencia del compuesto a ensayar. Las células se cultivan en monocapa durante 48 h en placas previamente tratadas con fibronectina al 0,02%. El día del experimento, el medio de cultivo se elimina y las células se lavan con un tampón Krebs-HEPES (ácido [4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etansulfónico) a pH 7,4. Después de 10 min de preincubación a 37°C en presencia bien de un tampón (lote testigo), bien del compuesto que se ha de ensayar a diferentes concentraciones o de 10 mM de glicina (determinación de la toma inespecífica), se añaden a continuación 10 μM de [¹⁴C]glicina (actividad específica 112 mCi/mmol). Se continúa la incubación durante 10 min a 37°C, y la reacción se interrumpe con 2 lavados con un tampón Krebs-HEPES a pH 7,4. Se estima entonces la radioactividad incorporada por las células después de añadir 100 μl de líquido de centelleo y agitar durante 1 h. El recuento se realiza con el contador Microbeta Tri-lux. Se determina la eficacia del compuesto mediante la CI₅₀, concentración del compuesto que disminuye un 50% la captura específica de la glicina, definida por la diferencia de radioactividad incorporada por el lote testigo y el lote que ha recibido la glicina a 10 mM.

20 Los compuestos de la invención, en este ensayo, tienen una CI₅₀ del orden de 0,0001 a 10 μM.

Estudio ex vivo de la actividad inhibidora de un compuesto sobre la captura de la [¹⁴C]glicina en el homogeneizado espinal de ratón

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

35 Después de eutanasia por decapitación de los animales en un tiempo dado después de la administración, la corteza cerebral de cada animal se coloca rápidamente en hielo, se pesa y se conserva a 4°C o se congela a -80°C (en los dos casos las muestras se conservan 1 día como máximo). Cada muestra se homogeneizó en un tampón Krebs-HEPES a pH 7,4 a razón de 10 ml/g de tejido. Se incuban 20 μl de cada homogeneizado durante 10 min. a temperatura ambiente en presencia de 10 mM de L-alanina y de tampón. Se determina la captura inespecífica por adición de glicina 10 mM al grupo testigo. La reacción se interrumpe por filtración a vacío y la radioactividad retenida se estima por centelleo sólido por recuento con el contador Microbeta Tri-lux.

40 Un inhibidor de la captura de la [¹⁴C]glicina disminuirá la cantidad de radioligando incorporado en cada homogeneizado. La actividad del compuesto se evalúa por su DE₅₀, dosis que inhibe 50% de la captura de la [¹⁴C]glicina con respecto al grupo testigo.

45 Los compuestos de la invención más potentes, en este ensayo, tenían una DE₅₀ de 0,1 a 5 mg/kg por vía intraperitoneal o por vía oral.

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

50 Se estudia la captura de la [¹⁴C]glicina por el transportador glyt2 en el homogeneizado de médula espinal de ratón mediante la medición de la radioactividad incorporada en presencia o en ausencia del compuesto que se va a estudiar.

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

60 Se preincuban 50 μl de homogeneizado durante 10 min a 25°C en presencia de tampón Krebs-HEPES, pH 7,4 y del compuesto que se va a estudiar a diferentes concentraciones, o de glicina 10 mM de para determinar la captura inespecífica. A continuación, se añade la [¹⁴C]glicina (actividad específica = 112 mCi/mmol) durante 10 min a 25°C a la concentración final de 10 μM. La reacción se interrumpe por filtración al vacío y la radioactividad se estima por centelleo sólido por recuento con el contador Microbeta Tri-lux. Se determina la eficacia del compuesto por la concentración CI₅₀ capaz de disminuir el 50% la captura específica de glicina, definida por la diferencia de radioactividad incorporada por el lote testigo y el lote que ha recibido glicina 10 mM.

65 Los compuestos de la invención, en este ensayo, tienen una CI₅₀ del orden de 0,0001 a 10 μM.

ES 2 286 444 T3

Estudio ex vivo de la actividad inhibidora de un compuesto sobre la captura de la [¹⁴C]glicina en el homogeneizado espinal de ratón

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

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

Se determina la captura inespecífica por adición de glicina 10 mM al grupo testigo.

20 La reacción se interrumpe por filtración al vacío y la radioactividad se estima por centelleo sólido por recuento con el contador Microbeta Tri-lux.

25 Un inhibidor de la captura de la [¹⁴C]glicina disminuirá la cantidad de radioligando incorporado en cada homogeneizado. Se evalúa la actividad del compuesto mediante su DE₅₀, dosis eficaz que inhibe un 50% de la toma de la [¹⁴C]glicina con respecto al grupo de testigo.

Los mejores compuestos de la invención, en este ensayo, tienen una DE₅₀ de 1 a 20 mg/kg por vía intraperitoneal o por vía oral.

30 Los resultados de los ensayos efectuados en los compuestos de la invención de configuración (1*S*,2*S*) y sus racematos de configuración (1*R*,2*R*;1*S*,2*S*) en la fórmula general (I) de los cuales R₂ representa uno o varios átomos de halógenos o grupos trifluorometilo muestran que son inhibidores del transportador de la glicina glyt1 presentes en el cerebro, y esto *in vitro* y *ex vivo*.

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

40 Los resultados de los ensayos efectuados en los compuestos de la invención de configuración (1*R*,2*R*) y sus racematos de configuración (1*R*,2*R*;1*S*,2*S*) en la fórmula general (I) de los cuales R₂ representa a la vez un átomo de halógeno y un grupo amino NR₃R₄ muestran que son inhibidores del transportador de la glicina glyt2, se presentan mayoritariamente en la médula espinal, y esto *in vitro* y *ex vivo*.

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

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

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

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

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

ES 2 286 444 T3

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

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

10 Las técnicas de realización pueden ser la compresión directa, la granulación en seco, la granulación en húmedo o la fusión en caliente.

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

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

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

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

30 Los polvos y granulados dispersables en agua pueden contener el principio activo mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes, con agentes dispersantes, tales como polivinilpirrolidona, y asimismo con edulcorantes y agentes correctores del sabor.

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

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

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

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

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

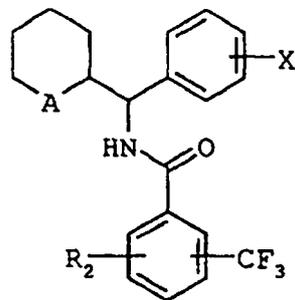
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, en forma de isómero óptico para (1*R*,2*R*) o (1*S*,2*S*) o en forma de diastereoisómero *treo*, que responde a la fórmula general (I)



10

15

en la que A representa

20

25

R_1 bien un grupo de fórmula general $N-R_1$ en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de flúor, o bien un grupo cicloalquilo (C_4-C_7), o bien un grupo cicloalquil(C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_3), o bien un grupo fenil-alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxí o metoxi, o bien un grupo alquenilo (C_2-C_4), o bien un grupo alquinilo (C_2-C_4),

o bien un grupo de fórmula general $N^+(O^-)R_1$ en la que R_1 es tal como se definió anteriormente,

30

o bien todavía un grupo de fórmula general $N^+(R')R_1$ en la que R' representa un grupo alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado y R_1 es tal como se definió anteriormente,

X representa un átomo de hidrógeno o uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 ,

35

R_2 representa bien un átomo de hidrógeno, bien uno o varios sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógenos y los grupos trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino de fórmula general NR_3R_4 en la que R_3 y R_4 representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), o forman con el átomo de nitrógeno que les lleva un ciclo pirrolidina, piperidina o morfolina, o bien un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un átomo o un grupo tales como los definidos por el símbolo X anteriormente.

40

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

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque A representa un grupo de fórmula general $N-R_1$ en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo (C_1-C_7) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de flúor, o bien un grupo cicloalquilo (C_4-C_7), o bien un grupo cicloalquil(C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_3), o bien un grupo fenil-alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxí o metoxi, o bien un grupo alquenilo (C_2-C_4), o bien un grupo alquinilo (C_2-C_4).

45

3. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque presenta la configuración (1*S*,2*S*) y porque R_2 representa uno o varios átomos de halógenos o grupos trifluorometilo.

50

4. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque presenta la configuración (1*R*,2*R*) y porque R_2 representa un átomo de halógeno tet un grupo amino de fórmula general NR_3R_4 tal como el definido en la reivindicación 1.

55

5. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se selecciona entre los compuestos siguientes:

- Hidrocloruro de *treo*--2-cloro-*N*-[(1-etilpiperidin-2-il)fenilmetil]-3-trifluorometil-benzamida;

60

- Hidrocloruro de 2-cloro-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3-trifluoro-metilbenzamida;

- 2-cloro-*N*-[(1*S*)-[(2*S*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-3-trifluorometilbenzamida;

- Hidrocloruro de *treo*-4-amino-3-cloro-*N*-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida;

65

- *treo*-4-amino-3-cloro-*N*-[(1-metilpiperidin-2-il)fenilmetil]-5-trifluorometil-benzamida;

- Hidrocloruro de 4-amino-3-cloro-*N*-[(*R*)-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-5-trifluorometilbenzamida;

ES 2 286 444 T3

- 4-amino-3-cloro-*N*-[(*R*)-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]fenilmetil]-5-trifluorometil-benzamida;
- Hidrocloruro de treo--2-cloro-*N*-[(-2-fenil(piperidin-2-il)metil)-3-trifluorometil-benzamida;
- 5 - Hidrocloruro de 2-cloro-*N*-(*S*)-fenil-[(2*S*)-piperidin-2-il]metil]-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2-cloro-*N*-*S*-fenil-[(2*S*)-piperidin-2-il]metil]-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2-cloro-*N*-[[1-metil-1-óxido-piperidin-2-il](fenil)metil]-3-trifluorometil-benzamida;
- 10 - Yoduro de (2*S*)-2[(1*S*)-[(2-cloro-3-(trifluorometil)benzoil]amino](fenil)-metil]-1,1-dimetilpiperidinio.

6. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se selecciona entre el 2-cloro-*N*-[(*S*)-fenil-[(2*S*)-piperidin-2-il]metil]-3-(trifluorometil)benzamida o su sal de hidrocloreuro.

7. Medicamento, **caracterizado** porque consiste en un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, asociado a un excipiente.

9. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos del comportamiento relacionados con la demencia, la psicosis, la esquizofrenia (forma deficitaria y forma productiva), para el tratamiento de diversas formas de ansiedad, para el tratamiento de diferentes formas de depresión comprendidas en éstas la depresión psicótica, para el tratamiento de trastornos debidos al abuso del alcohol o a la abstinencia del alcohol, a los trastornos del comportamiento sexual, a trastornos de la toma de alimentos, para el tratamiento de la cefalea, para el tratamiento de dolores intensos y/o crónicos, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, para el tratamiento de epilepsias y otros síndromes epilépticos complementando otro tratamiento antiepiléptico.