



Industria y

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161608-00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:05:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI,
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-161608

54. TITULO

PIPERIDINAS SUSTITUIDAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO

BERLIN, ALEMANIA

74. APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTA, D.C.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161608- -00000-0000

FORMULARIO ÚNICO DE S
PC1Fecha: 2011-11-24 17:05:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	SOLICITUD DE:		
☒	Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2	SOLICITANTE (71)		IDENTIFICACIÓN
Nombre: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		C.C. ☐	NIT ☐
Dirección: Müllerstr 178, 13353, BERLIN, ALEMANIA		C.E. ☐	Otro ☐
Nacionalidad o domicilio: BERLIN, ALEMANIA		Cual: _____	
Lugar de Constitución: BERLIN, ALEMANIA		Número: _____	
Teléfono: _____ Fax: _____			
E-mail: _____			
3	REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN
Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS		C.C. ☒	NIT ☐
Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA		C.E. ☐	Otro ☐
Teléfono: 2444096 Fax: 2442496		Cual: _____	
E-mail: _____		Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. BOGOTA	
4	INVENTOR (ES) (72)		
Nombre: _____			
Dirección: VER HOJA ANEXA			
Nacionalidad o Domicilio: _____			
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/003024 Fecha: 18 - 05 - 10 Publicación Internacional No. WO 2010/136138 A1 Fecha: 02 - 12 - 10		
6	Título (54) PIPERIDINAS SUSTITUIDAS		
7	Clasificación internacional (51) _____		
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐	DE	27/05/2009	(31) Número de Solicitud 10 2009 022 894.2
9	Comprobante de pago No.		Fecha:

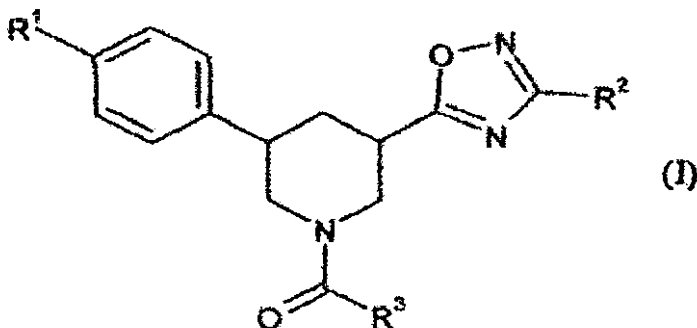
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

INVENTORES

- 1) **HEIMBACH, Dirk**
Schanzenstr. 125,
40549 Düsseldorf, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 2) **RÖHRING, Susanne**
Dietrich-Bonhoeffer-Strasse 66
40724 Hilden, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 3) **CANCHO GRANDE, Yolanda**
Christian-Hess Str. 79,
51373 Leverkusen, ALEMANIA
Nacionalidad: Española
- 4) **BENDER, Eckhard**
Grudrunstr. 6,
Wohnung 9,
40764 Langenfeld, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 5) **ZIMMERMANN, Katja**
Frobenstr. 8,
40470 Düsseldorf, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 6) **BUCHMÜLLER, Anja**
Baderweg 72a,
45259 Essen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 7) **GERDES, Christoph**
Düsseldorfer Str. 75
51063 Köln, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 8) **GNOTH, Mark, Jean**
Am Hang 53,
40822 Mettmann, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 9) **GERICKE, Kersten Matthias**
Funckstraße. 54,
42115 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 10) **JESKE, Mario**
Schneebacher Weg 20,
42699 Solingen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☐ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
Publicación Internacional No. WO 2010/136138 A1

FIGURA CARACTERISTICA



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 BOGOTÁ T.P. 43.308 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 30 June 2010 (30.06.2010)	
Applicant's or agent's file reference BHC091019-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2010/003024	International filing date (day/month/year) 18 May 2010 (18.05.2010)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 27 May 2009 (27.05.2009)
Applicant BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR" in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
27 May 2009 (27.05.2009)	10 2009 022 894.2	DE	10 June 2010 (10.06.2010)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT05.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 05

Form PCT/IB/304 (October 2005)

I/EFMTBTVO

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 10 August 2011 (10.08.2011)	
Applicant's or agent's file reference BHC091019-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2010/003024	International filing date (day/month/year) 18 May 2010 (18.05.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The above change has also been recorded in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Blanc Veronique

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

Piperidinas Sustituidas

La invención se refiere a nuevas piperidinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y a su uso para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiovasculares y tumorales.

Los trombocitos (plaquetas de la sangre) son un factor significativo tanto en la hemostasia fisiológica como en los trastornos tromboembólicos. En el sistema arterial en particular, las plaquetas son de primordial importancia en la interacción compleja entre los componentes de la sangre y la pared de los vasos. La activación no deseada de las plaquetas puede, como resultado de la formación de trombos ricos en plaquetas, conducir a trastornos tromboembólicos y complicaciones trombóticas con estados que pueden ocasionar la muerte.

Uno de los activadores de plaquetas más potentes es la trombina proteasa en la coagulación de la sangre, que se forma en las paredes de los vasos sanguíneos dañados y que, junto con la formación de fibrina, conduce a la activación de plaquetas, células endoteliales y células mesenquimales (Vu TKH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR, *Cell* 1991, 64, 1057-1068). En las plaquetas *in vitro* y en modelos animales, los inhibidores de trombina inhiben la agregación plaquetaria y la formación de trombos ricos en plaquetas. En el ser humano, la trombosis arterial puede prevenirse o tratarse con éxito con inhibidores de la función plaquetaria e inhibidores de la trombina (Bhatt DL, Topol EJ, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2, 15-28). Por consiguiente, existe una

elevada probabilidad de que los antagonistas de acción trombina en las plaquetas de la sangre reduzcan la formación de trombos y la aparición de secuelas clínicas tales como infarto de miocardio y apoplejía. Otros efectos celulares de la trombina, por ejemplo en las células endoteliales y del músculo liso de los vasos, leucocitos y fibroblastos, son posiblemente responsables de trastornos inflamatorios y proliferativos.

Al menos algunos de los efectos celulares de la trombina están mediados a través de una familia de receptores acoplados a proteína G (Receptores Activados por Proteasa, PAR), cuyo prototipo es el receptor PAR-1. El PAR-1 se activa mediante la unión de trombina y escisión proteolítica de su extremo N extracelular. La proteólisis expone un nuevo extremo N que tiene la secuencia de aminoácidos SFLLRN..., que, como agonista ("ligando ligado"), conduce a la activación del receptor intramolecular y a la transmisión de señales intracelulares. Los péptidos procedentes de la secuencia ligando ligado pueden usarse como agonistas del receptor y, en plaquetas, conducen a la activación y agregación. Otras proteasas también son capaces de activar el PAR-1; estas proteasas incluyen, por ejemplo, plasmina, factor VIIa, factor Xa, tripsina, proteína C activada (aPC), triptasa, catepsina G, proteinasa 3, granzima A, elastasa y metaloproteasa de matriz 1 (MMP-1).

A diferencia de la inhibición de la actividad proteasa de la trombina con inhibidores directos de trombina, el bloqueo del PAR-1 debe dar como resultado una inhibición de la activación de plaquetas sin reducir la coagulabilidad de la sangre (anticoagulación).

Los anticuerpos y otros antagonistas del PAR-1 selectivos inhiben *in vitro* la agregación de las plaquetas inducida por trombina a concentraciones

bajas a medias de trombina (Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR, *J. Clin. Invest.* 1999, 103, 879-887). Otro receptor de trombina con posible importancia para la patofisiología de los procesos tromboticos, PAR-4, se identificó en plaquetas de seres humanos y de
5 animales. En trombosis experimentales en animales que tienen un patrón de expresión PAR comparable al ser humano, los antagonistas del PAR-1 reducen la formación de trombos ricos en plaquetas (Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304, 855-861).

10 En los últimos años, se han examinado un gran número de sustancias con respecto a su acción inhibidora de la función plaquetaria, pero tan solo se han encontrado algunos inhibidores de la función plaquetaria que sean útiles en la práctica. Existe por lo tanto una necesidad de productos farmacéuticos que inhiban específicamente y aumenten la reacción plaquetaria sin aumentar
15 significativamente el riesgo de hemorragia, por tanto reduciendo el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Los efectos de la trombina que están mediados a través del receptor PAR-1 ejercen influencia sobre el avance de la enfermedad durante y después del injerto de derivación (bypass) arteri coronaria (CABG) y otras
20 intervenciones quirúrgicas, y en particular intervenciones quirúrgicas con circulación extracorpórea (por ejemplo bomba cardiopulmonar). En el transcurso de la intervención quirúrgica, puede haber complicaciones hemorrágicas debidas a la medicación antes o durante la intervención quirúrgica con sustancias que inhiben la coagulación y/o que inhiben las
25 plaquetas. Por esta razón, por ejemplo, la medicación con clopidogrel se ha

tenido que interrumpir varios días antes de un CABG. Además, como se ha mencionado, puede desarrollarse la coagulación intravascular diseminada o coagulopatía por consumo (DIC) (por ejemplo debido al contacto prolongado entre la sangre y las superficies sintéticas durante la circulación extracorpórea o transfusiones de sangre), que a su vez puede conducir a complicaciones hemorrágicas. En una fase tardía, existe frecuentemente restenosis de los injertos de derivaciones (bypasses) de venas o arterias (que incluso pueden dar como resultado la oclusión) debido a trombosis, íntima fibrosis, arteriosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias, ataque isquémico transitorio (TIA) y/o apoplejía.

En el ser humano, el receptor PAR-1 también se expresa en otras células que incluyen, por ejemplo, células endoteliales, células del músculo liso y células tumorales. Los trastornos tumorales malignos (cáncer) tienen una elevada incidencia y generalmente se asocian con una elevada mortalidad. Los tratamientos actuales consiguen la remisión completa solamente en una fracción de pacientes y típicamente se asocian con efectos secundarios graves. Existe por lo tanto una elevada demanda de terapias más eficaces y seguras. El receptor PAR-1 contribuye a la generación, crecimiento, invasividad y metástasis del cáncer. Además, el PAR-1 expresado en células endoteliales media señales que dan como resultado el crecimiento vascular ("angiogénesis"), un proceso que es vital para permitir el crecimiento tumoral por encima de aproximadamente 1 mm³. La angiogénesis también contribuye a la génesis o agravamiento de otros trastornos que incluyen, por ejemplo, trastornos hematopoyéticos cancerígenos, degeneración macular, que conduce a la ceguera y retinopatía diabética, trastornos inflamatorios tales como artritis

reumatoide y colitis.

La sepsis (o septicemia) es un trastorno común con elevada mortalidad. Los síntomas iniciales de la sepsis son típicamente inespecíficos (por ejemplo, fiebre, estado general de salud reducido); sin embargo, a medida que avanza
5 puede generalizarse la activación del sistema de coagulación ("coagulación intravascular diseminada" o "coagulopatía por consumo" (DIC)) con la formación de microtrombos en diversos órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. DIC también puede aparecer independientemente de la sepsis, por ejemplo durante intervenciones quirúrgicas o asociado con
10 trastornos tumorales.

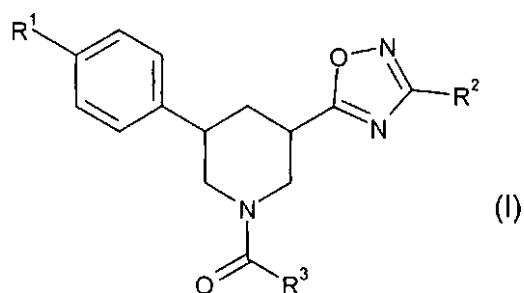
El tratamiento de la sepsis consiste en primer lugar en la eliminación rigurosa de la causa infecciosa, por ejemplo por reconstrucción focal operativa y antibiosis. En segundo lugar, consiste en soporte médico intenso temporal de los sistemas de los órganos afectados. Se han descrito los tratamientos de las
15 diferentes etapas de esta enfermedad, por ejemplo, en la siguiente publicación (Dellinger y col., *Crit. Care Med.* 2004, 32, 858-873). No existen tratamientos eficaces probados para DIC.

Por lo tanto es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos antagonistas de PAR-1 para el tratamiento de trastornos, por ejemplo
20 trastornos cardiovasculares y trastornos tromboembólicos y también trastornos tumorales en seres humanos y animales.

Los documentos WO 2006/012226, WO 2006/020598, WO 2007/038138, WO 2007/130898, WO 2007/101270 y US 2006/0004049 describen piperidinas estructuralmente similares como inhibidores de 11- β
25 HSD1 para el tratamiento de, *entre otros*, diabetes, trastornos tromboembólicos

y apoplejía.

La invención proporciona compuestos de la fórmula



en la que

- 5 R^1 es trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o etilo,
- R^2 es 2-hidroxiet-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 2-etoxiet-1-ilo, ciclopropilo o 1-metoxicicloprop-1-ilo,
- R^3 es un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión al grupo carbonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

- Los compuestos de la presente invención son los compuestos de la
- 15 fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales; los compuestos, incluidos en la fórmula (I), de las fórmulas que se mencionan a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, y los compuestos incluidos en la fórmula (I), que se citan a continuación como ejemplos de trabajo, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales si los compuestos, incluidos en la fórmula (I),

que se citan a continuación aún no son sales, solvatos ni solvatos de las sales.

Dependiendo de su estructura, los compuestos inventivos pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por consiguiente, la invención abarca los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas
5 mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, es posible aislar los constituyentes estereoisoméricamente uniformes de una manera conocida.

Si los compuestos inventivos pueden darse en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

10 En el contexto de la presente invención, las sales preferidas son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. Además, sin embargo, se incluyen sales que por su parte no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos inventivos.

15 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido
20 acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención también incluyen sales de bases habituales, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales sódicas y sales
25 potásicas), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y sales

de magnesio) y sales de amonio, obtenidas a partir de amoniaco o aminas orgánicas que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etil-diiso-propil-amina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclo-hexilamina, 5 dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil-morfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina.

En el contexto de la invención, los solvatos se refieren a las formas de los compuestos de la invención en los que, en estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con moléculas de disolventes. Los hidratos son una 10 forma específica de los solvatos en la que la coordinación es con agua.

Además, la presente invención también incluye profármacos de los compuestos de la invención. El término "profármacos" incluye compuestos que por su parte pueden ser biológicamente activos o inactivos pero que, durante el tiempo que pasan en el cuerpo, se convierten en compuesto inventivos (por 15 ejemplo metabolitamente o hidrolíticamente).

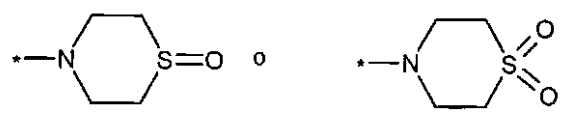
En la fórmula del grupo que puede ser R^3 , el punto final de la línea marcada por * no representa un átomo de carbono o un grupo CH_2 , pero es parte del enlace al átomo al que R^3 está unido.

Se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

20 R^1 es trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o etilo,

R^2 es 2-metoxiet-1-ilo, ciclopropilo o 1-metoxicicloprop-1-ilo,

R^3 es un grupo de la fórmula



en las que

* es el punto de unión al grupo carbonilo,

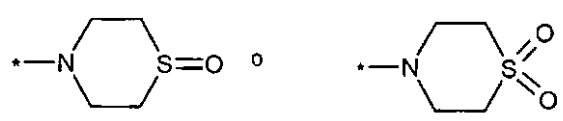
5 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ es trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi o etilo,

R² es 2-metoxiet-1-ilo, ciclopropilo o 1-metoxicicloprop-1-ilo,

R³ es un grupo de la fórmula



10

en las que

* es el punto de unión al grupo carbonilo,

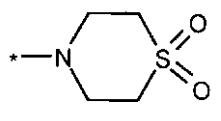
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

15 También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ es trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o trifluorometoxi,

R² es ciclopropilo o 1-metoxicicloprop-1-ilo,

R³ es un grupo de la fórmula



20

en la que

* es el punto de unión al grupo carbonilo,

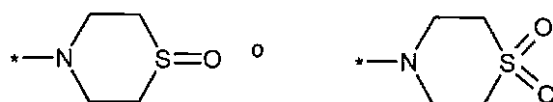
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

5 R¹ es trifluorometilo, trifluorometoxi o etilo,

R² es 2-hidroxiet-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 2-etoxiet-1-ilo o ciclopropilo,

R³ es un grupo de la fórmula



10 en las que

* es el punto de unión al grupo carbonilo,

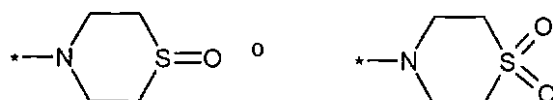
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ es trifluorometilo o etilo,

15 R² es 2-hidroxiet-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo o ciclopropilo,

R³ es un grupo de la fórmula



en las que

20 * es el punto de unión al grupo carbonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

- R¹ es trifluorometilo o etilo,
 R² es 2-metoxiet-1-ilo,
 R³ es un grupo de la fórmula



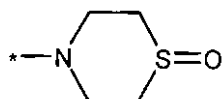
5

en las que

- * es el punto de unión al grupo carbonilo,
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

- 10 R¹ es trifluorometilo o etilo,
 R² es 2-metoxiet-1-ilo,
 R³ es un grupo de la fórmula

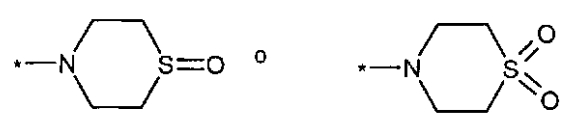


- 15 en las que

- * es el punto de unión al grupo carbonilo,
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

- R¹ es trifluorometoxi,
 20 R² es 2-metoxiet-1-ilo o ciclopropilo,
 R³ es un grupo de la fórmula



en la que

* es el punto de unión al grupo carbonilo,

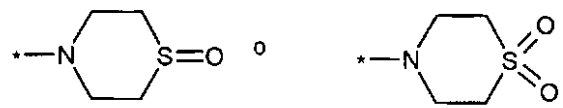
5 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ es trifluorometoxi,

R² es ciclopropilo,

R³ es un grupo de la fórmula



10

en la que

* es el punto de unión al grupo carbonilo,

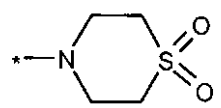
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

15 Se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ es trifluorometoxi,

R² es 2-metoxiet-1-ilo o ciclopropilo,

R³ es un grupo de la fórmula



20

en las que

* es el punto de unión al grupo carbonilo,
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que el
sustituyente fenilo y el sustituyente 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, que están unidos al
5 anillo de piperidina, están en las posiciones cis el uno respecto al otro.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que el
átomo de carbono al que el sustituyente de fenilo está unido tiene la
configuración S y el átomo de carbono al que el sustituyente de 1,2,4-
oxadiazol-5-ilo está unido de forma análoga tiene la configuración S.

10 También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R¹
es trifluorometilo.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R¹
es trifluorometoxi.

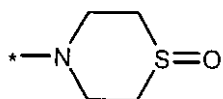
También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R¹
15 es etilo.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R²
es 2-metoxiet-1-ilo.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R²
es ciclopropilo.

20 También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R²
es 1-metoxicicloprop-1-ilo.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que
R³ es un grupo de la fórmula

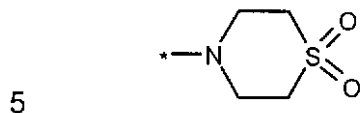


en la que

* es el punto de unión al grupo carbonilo.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que

R³ es un grupo de la fórmula



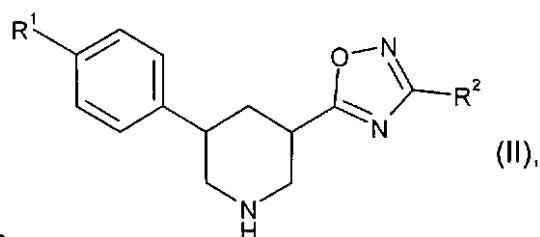
en la que

* es el punto de unión al grupo carbonilo.

Las definiciones de radicales individuales especificadas en las
10 combinaciones respectivas o combinaciones preferidas de radicales,
independientemente de las combinaciones respectivas de los radicales
especificados, también se reemplazan como se desea por definiciones de
radicales de otras combinaciones.

Se da una preferencia muy particular a combinaciones de dos o más de
15 los intervalos preferidos que se han mencionado anteriormente.

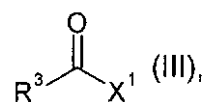
La invención también proporciona un procedimiento para preparar los
compuestos de la fórmula (I), o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus
sales, en la que



[A] los compuestos de la fórmula

20 en la que

R^1 y R^2 son cada uno como se ha definido anteriormente
se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



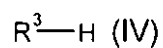
en la que

5 R^3 es como se ha definido anteriormente y

X^1 es halógeno, preferentemente bromo o cloro, o hidroxilo o 4-nitrofenoxi,

o

[B] los compuestos de la fórmula (II) se hacen reaccionar en la primera etapa
10 con cloroforminato de 4-nitrofenilo y en la segunda etapa con compuestos de la
fórmula



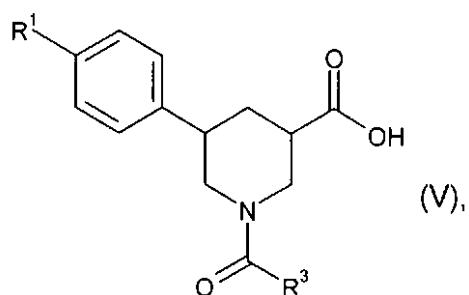
en la que

R^3 es como se ha definido anteriormente,

15

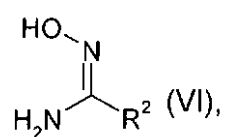
o

[C] los compuestos de la fórmula



en la que

R¹ y R³ son cada uno como se ha definido anteriormente
se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula

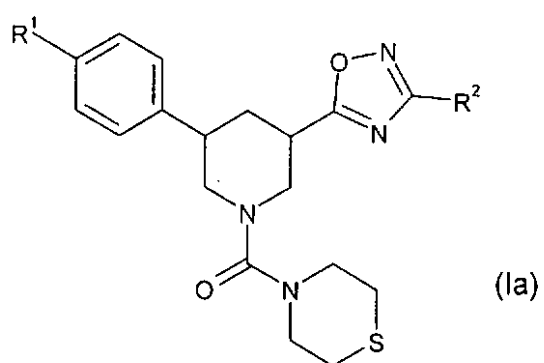


en la que

5 R² es como se ha definido anteriormente,

o

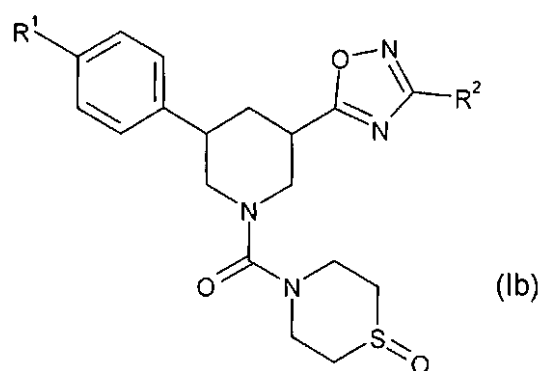
[D] los compuestos de la fórmula



en la que

10 R¹ y R² son cada uno como se ha definido anteriormente

se hacen reaccionar con 0,8 a 1,1 equivalentes de ácido *meta*-cloroperbenzoico para dar compuestos de la fórmula

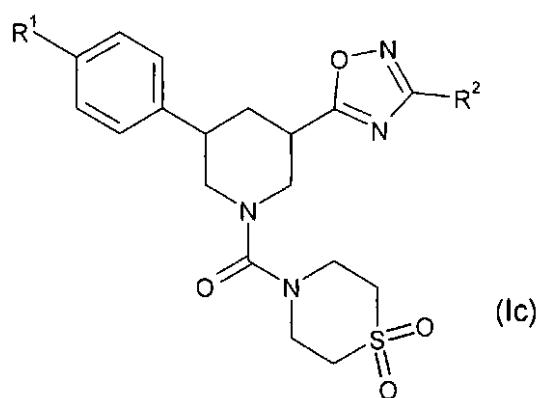


en la que

R^1 y R^2 son cada uno como se ha definido anteriormente

o

- 5 [E] los compuestos de la fórmula (Ia) se hacen reaccionar con 2,0 a 3,0 equivalentes de ácido *meta*-cloroperbenzoico para dar compuestos de la fórmula



en la que

- 10 R^1 y R^2 son cada uno como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic) son un subconjunto de los compuestos de la fórmula (I).

Cuando X^1 es halógeno, la reacción de acuerdo con el procedimiento [A]

se efectúa generalmente en disolventes inertes, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas de -30°C a 50°C a presión convencional.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, piridina, dioxano o dimetilformamida, dando preferencia a cloruro de metileno.

Las bases son, por ejemplo, trietilamina, diiso-propil-etilamina o *N*-metilmorfolina, dando preferencia a trietilamina o diiso-propil-etilamina.

Cuando X^1 es hidroxilo, la reacción de acuerdo con el procedimiento [A] se efectúa generalmente en disolventes inertes, en presencia de un agente deshidratante, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas de -30°C a 50°C a una presión convencional.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, halohidrocarburos tales como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos tales como benceno, nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes. Se da preferencia particular a diclorometano o dimetilformamida.

Los reactivos deshidratantes adecuados en este contexto son, por ejemplo, carbodiimidas, por ejemplo *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida, diclorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilpoliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos carbonilo tales como carbonildiimidazol, o compuestos 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido propanofosfónico,

o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o
5 hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), o *N*-hidroxisuccinimida, o mezclas de estos con bases.

Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por
10 ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico, o carbonato ácido sódico o carbonato ácido potásico, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

Preferiblemente, la condensación se efectúa con HATU o con EDC en
15 presencia de HOBt.

Cuando $\dot{X}^1$ es 4-nitrofenoxi, la reacción de acuerdo con el procedimiento [A] se efectúa generalmente en disolventes inertes, opcionalmente en presencia de una base, opcionalmente en un microondas, preferentemente en un intervalo de temperaturas de 50°C a 200°C a una presión convencional de 5
20 bares.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, *N*-metilpirrolidona, dioxano o dimetilformamida, dando preferencia a *N*-metilpirrolidona.

Las bases son, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o *N*-metilmorfolina, dando preferencia a trietilamina o diisopropiletilamina.

25 Los compuestos de la fórmula (III) se conocen o pueden sintetizarse

mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.

La reacción de la primera etapa de acuerdo con el procedimiento [B] se efectúa generalmente en disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas de 0°C a 50°C a una presión convencional.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, halohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, dando preferencia a cloruro de metileno.

10 Las bases son, por ejemplo, bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, dando preferencia a trietilamina.

La reacción de la segunda etapa de acuerdo con el procedimiento [B] se efectúa generalmente en disolventes inertes, en presencia de una base, opcionalmente en un microondas, preferentemente en un intervalo de 15 temperaturas de 50°C a 200°C a una presión convencional de 5 bares.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o *N*-metilpirrolidona, dando preferencia a dimetilformamida.

Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por 20 ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico, dando preferencia a carbonato potásico.

Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.

25 La reacción de acuerdo con el procedimiento [C] se efectúa

generalmente en disolventes inertes, en presencia de un reactivo deshidratante, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de los disolventes a una presión convencional.

- 5 Los disolventes inertes son, por ejemplo, halohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como acetona, dimetilformamida; dimetilacetamida, 2-butanona o acetonitrilo. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes. Se da preferencia a
- 10 dimetilformamida o una mezcla de dioxano y dimetilformamida.

- Los reactivos deshidratantes adecuados en este contexto son, por ejemplo, carbodiimidas, por ejemplo *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, clorhidrato de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilpoliestireno
- 15 (PS-carbodiimida), o compuestos de carbonilo tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o
- 20 benzotriazoliloxitri(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-
- 25 iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PYBOP), o *N*-hidroxisuccinimida, o mezclas de estos con bases.

Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico, o carbonato ácido sódico o
5 carbonato ácido potásico, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, dando preferencia a diisopropiletilamina.

Preferentemente, la condensación se realiza con HATU en presencia de diisopropiletilamina o como alternativa únicamente con carbonildiimidazol.

10 Los compuestos de la fórmula (VI) son conocidos o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.

La reacción de acuerdo con el procedimiento [D] generalmente se realiza en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas de
15 temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de los disolventes a una presión convencional.

Se usa preferentemente ácido *meta*-cloroperbenzoico en una cantidad de 0,9 a 1,0 equivalentes.

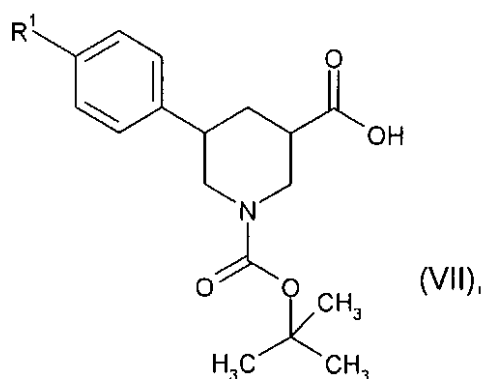
Los disolventes inertes son, por ejemplo, halohidrocarburos tales como
20 cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano. Se da preferencia a cloruro de metileno.

La reacción de acuerdo con el procedimiento [E] se efectúa generalmente en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de los
25 disolventes a una presión convencional.

Se usa preferentemente ácido *meta*-cloroperbenzoico en una cantidad de 2,3 a 2,6 equivalentes, más preferentemente en una cantidad de 2,5 equivalentes.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, halohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano. Se da preferencia a cloruro de metileno.

Los compuestos de la fórmula (II) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



10 en la que

R^1 es como se ha definido anteriormente

en la primera etapa con compuestos de la fórmula (VI) y en la segunda etapa con un ácido.

La primera etapa de reacción se efectúa como se ha descrito para el
15 procedimiento [C].

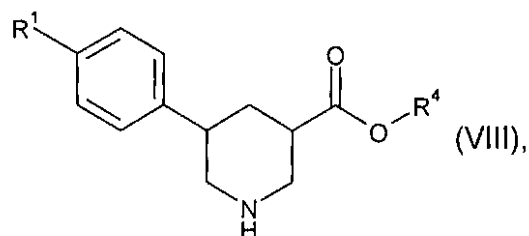
La segunda etapa de reacción se efectúa generalmente en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a 60°C a una presión convencional.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, halohidrocarburos tales como
20 cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, o

éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, dando preferencia a cloruro de metileno.

Las bases son, por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en dioxano, dando preferencia a ácido trifluoroacético.

- 5 Los compuestos de la fórmula (VII) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

R¹ es como se ha definido anteriormente y

- 10 R⁴ es metilo o etilo,
en la primera etapa con dicarboxilato de di-*terc*-butilo y
en la segunda etapa con una base.

- La primera etapa de reacción se efectúa generalmente en disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de
15 temperaturas de temperatura ambiente a 50°C a una presión convencional.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, halohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, dando preferencia a cloruro de metileno.

- Las bases son, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o *N*-metil-
20 morfolina, dando preferencia a trietilamina o diisopropiletilamina.

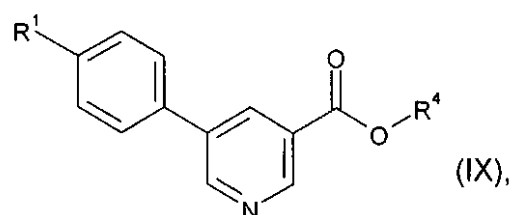
La segunda etapa de reacción se efectúa generalmente en disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de

temperaturas de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de los disolventes a una presión convencional.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, halohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, 5 alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como éter dietílico, metil *terc*-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolvente con agua, dando preferencia a metanol o metanol con un equivalente de agua, o una mezcla de 10 tetrahidrofurano y agua.

Las bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, litio o hidróxido potásico, o carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato sódico o potásico, o alcóxidos tales como *terc*-butóxido potásico o sódico, dando preferencia a hidróxido de litio o *terc*- 15 butóxido potásico.

Los compuestos de la fórmula (VIII) se conocen o pueden prepararse hidrogenando compuestos de la fórmula



en la que

20 R¹ y R⁴ son cada una como se ha definido anteriormente.

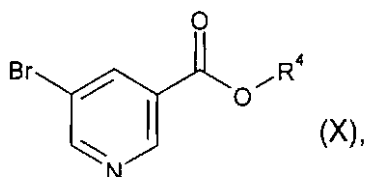
Generalmente, la hidrogenación se efectúa con un agente reductor en disolventes inertes, opcionalmente con adición de ácido tal como ácidos

minerales y ácidos carboxílicos, preferentemente ácido acético, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de los disolventes y en un intervalo de presión de presión convencional a 100 bares, preferentemente a una presión
5 convencional o a 50-80 bares.

Un agente de reducción preferido es hidrógeno con paladio sobre carbono activado, con rodio sobre carbono activado, con rutenio sobre carbono activado o catalizadores mezclados de los mismos, o hidrógeno con paladio sobre alúmina o con rodio sobre alúmina, o hidrógeno con paladio sobre
10 carbono activado y óxido de platino (IV), dando preferencia a hidrógeno con paladio sobre carbono activado o con rodio sobre carbono activado o hidrógeno con paladio sobre carbono activado y óxido de platino (IV). También es posible hidrogenar a presión con hidrógeno y óxido de platino (IV) solo.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, o ácido acético
15 concentrado o metanol con adición de ácido clorhídrico concentrado, dando preferencia a metanol o etanol o ácido acético concentrado o metanol con adición de ácido clorhídrico concentrado.

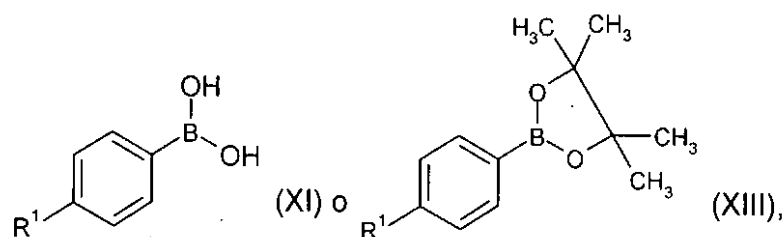
Los compuestos de la fórmula (IX) se conocen o pueden prepararse
20 haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

R⁴ es como se ha definido anteriormente

con compuestos de la fórmula



en las que

R¹ es como se ha definido anteriormente.

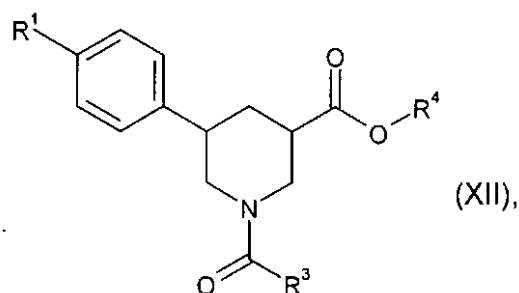
- 5 La reacción se efectúa generalmente en disolventes inertes, en presencia de un catalizador, si es apropiado en presencia de un reactivo adicional, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente a una presión convencional.
- 10 Los disolventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno, u otros disolventes tales como nitrobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona; si es apropiado, se añade un poco de agua a estos disolventes. Se da preferencia a tolueno con
- 15 agua o a una mezcla de 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida y agua.
- Los catalizadores son, por ejemplo, los catalizadores de paladio habituales para las condiciones de reacción de Suzuki, dando preferencia a catalizadores tales como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0), acetato de paladio (II) o bis(difenilfosfina-
- 20 ferrocenil)cloruro de paladio (II), por ejemplo.

Los reactivos adicionales son, por ejemplo, acetato potásico, de cesio, potásico o carbonato sódico, hidróxido de bario, *terc*-butóxido potásico, fluoruro

de cesio, fluoruro potásico o fosfato potásico, o mezclas de los mismos, dando preferencia a fluoruro potásico o carbonato sódico, o una mezcla de fluoruro potásico y carbonato potásico.

Los compuestos de las fórmulas (X), (XI) y (XIII) son conocidos o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.

Los compuestos de la fórmula (V) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

R^1 y R^3 son cada uno como se ha definido anteriormente y

R^4 es metilo o etilo,

con una base.

La reacción se efectúa generalmente en disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de los disolventes a una presión convencional.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, halohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como éter dietílico, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahydrofurano, u otros

disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolvente con agua, dando preferencia a metanol o metanol con un equivalente de agua, o una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

5 Las bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, litio o hidróxido potásico, o carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato sódico o potásico, o alcóxidos tales como *terc*-butóxido potásico o sódico, dando preferencia a hidróxido de litio o *terc*-butóxido potásico.

10 Los compuestos de la fórmula (XII) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (VIII) con compuestos de la fórmula (III).

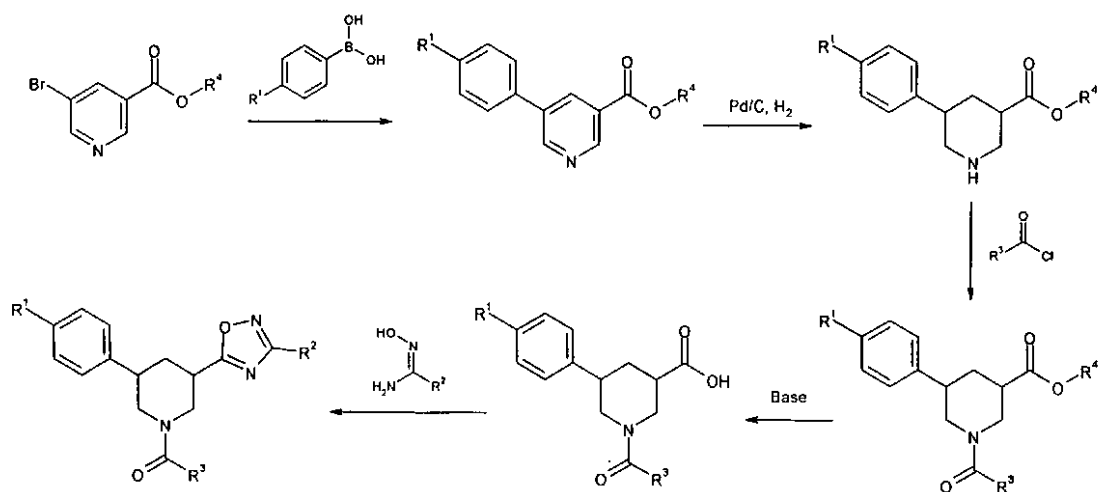
La reacción se efectúa como se ha descrito para el procedimiento [A].

En un procedimiento alternativo, los compuestos de la fórmula (XII)
15 pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (VIII) en la primera etapa con cloroformiato de 4-nitrofenilo y en la segunda etapa con compuestos de la fórmula (IV).

La reacción se efectúa como se ha descrito para el procedimiento [B].

La preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede ilustrarse
20 mediante el esquema de síntesis siguiente.

Esquema:



Los compuestos de la invención tienen un espectro de actividad
5 farmacológica y farmacocinética valioso e imprevisible. Son antagonistas
selectivos del receptor PAR-1 que actúan en particular como inhibidores de la
agregación plaquetaria, como inhibidores de la activación celular endotelial,
como inhibidores de la proliferación celular del músculo liso y como inhibidores
del crecimiento tumoral. Para algunas de las enfermedades mencionadas, por
10 ejemplo enfermedades cardiovasculares con elevado riesgo tromboembólico, la
protección permanente por el antagonismo de PAR-1 con tratamiento de
medicación simultáneamente simple es de gran importancia. Los antagonistas
de PAR-1 de la presente invención muestran acción de larga actuación
después de administración oral única, es decir una acción que perdura al
15 menos 16 horas.

Por consiguiente, son adecuados para su uso como medicamentos para
el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los
compuestos de la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos,

preferentemente trastornos tromboembólicos y/o complicaciones tromboembólicas.

Los "trastornos tromboembólicos" en el contexto de la presente invención incluyen en particular trastornos tales como infarto miocardio con elevación del segmento-ST (STEMI) e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (no-STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y restenosis después de intervenciones coronarias tales como angioplastia, implantes de endoprótesis vasculares o desviaciones (bypass) aortocoronarias, enfermedades arteriales periféricas oclusivas, embolismos pulmonares, trombosis de vena profunda y trombosis de vena renal, ataques isquémicos transitorios y también apoplejía trombótica y tromboembólica.

Las sustancias son por lo tanto adecuadas para prevenir y tratar tromboembolismos cardiogénicos, por ejemplo isquemias cerebrales, apoplejía y tromboembolismos e isquemias isquémicos, en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes y persistentes, por ejemplo fibrilación atrial, y las que experimentan cardioversión y también en pacientes con trastornos en la válvula cardíaca o con objetos intravasales, por ejemplo válvulas cardíacas artificiales, catéteres, balones de contrapulsación intra-aórticos y sondas marcapasos.

Las complicaciones tromboembólicas también se encuentran en conexión con anemias hemolíticas microangiopáticas, circulación extracorpórea, por ejemplo hemodiálisis, hemofiltración, dispositivos de ayuda ventricular y corazones artificiales y también prótesis valvulares cardíacas.

Además, los compuestos de la invención también se usan para ejercer influencia en la cicatrización de heridas, para la profilaxis y/o tratamiento de

trastornos ateroscleróticos vasculares y trastornos inflamatorios tales como trastornos reumáticos del sistema locomotor, enfermedades cardiocoronarias, insuficiencia cardíaca, hipertensión, trastornos inflamatorios, por ejemplo asma, EPOC, trastornos pulmonares inflamatorios, glomerulonefritis y trastornos
5 inflamatorios intestinales y adicionalmente también para la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, trastornos autoinmunes, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Además, los compuestos de la invención también pueden usarse para inhibir el crecimiento tumoral y la formación de metástasis, para
10 microangiopatías, degeneración macular asociada con la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otros trastornos microvasculares y también para la prevención y tratamiento de complicaciones tromboembólicas, por ejemplo tromboembolismos venosos, para pacientes tumorales en particular los que se someten a intervenciones quirúrgicas importantes o quimio o
15 radioterapia.

Los compuestos de la invención son adicionalmente adecuados para el tratamiento del cáncer. Los cánceres incluyen: carcinomas (incluyendo cáncer de mama, carcinomas hepatocelulares, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de colon y melanomas), linfomas (por ejemplo linfomas no Hodgkin y
20 micosis fungoides), leucemias, sarcomas, mesoteliomas, cáncer de cerebro (por ejemplo gliomas), germinomas (por ejemplo cáncer testicular y cáncer de ovario), coriocarcinomas, cáncer renal, cáncer de páncreas, cáncer tiroideo, cáncer de cabeza y cuello, cáncer endometrial, cáncer cervical, cáncer de vejiga, cáncer de estómago y mieloma múltiple.

25 Además, el PAR. 1 expresado en células endoteliales media señales

que dan como resultado el crecimiento vascular ("angiogénesis"), un proceso que es vital para permitir el crecimiento tumoral por encima de aproximadamente 1 mm³.

La inducción de angiogénesis también es relevante para otros
5 trastornos; estos incluyen trastornos de tipo reumático (por ejemplo artritis reumatoide), trastornos pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, en particular hipertensión arterial pulmonar, trastornos caracterizados por oclusión pulmonar), arteriosclerosis, rotura plaquetaria, retinopatía diabética y degeneración macular húmeda.

10 Además, los compuestos de la invención son adecuados para tratamiento de la sepsis. La sepsis (o septicemia) es un trastorno común con elevada mortalidad. Los síntomas iniciales de la sepsis son típicamente inespecíficos (por ejemplo fiebre, estado de salud general reducido); sin embargo, a medida que avanza puede haber una activación general del sistema
15 de coagulación ("coagulación intravascular diseminada" o "coagulopatía por consumo", denominada en lo sucesivo en este documento "DIC") con la formación de microtrombos en diversos órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además, puede haber daño endotelial con permeabilidad aumentada de los vasos y difusión de fluidos y proteínas en el
20 espacio extrabasal. Posteriormente, puede haber disfunción orgánica o insuficiencia orgánica (por ejemplo insuficiencia renal, hepática, respiratoria, deficiencias del sistema nervioso central e insuficiencia cardíaca/circulatoria) e incluso insuficiencia orgánica múltiple. En principio, esto puede afectar a cualquier órgano; las disfunciones e insuficiencias orgánicas más
25 frecuentemente encontradas son las pulmonares, las renales, las del sistema

cardiovascular, las del sistema de coagulación, las del sistema nervioso central, las de las glándulas endocrinas y las hepáticas. La sepsis puede asociarse con un "síndrome de distrés respiratorio agudo" (denominado en lo sucesivo en este documento ARDS). El ARDS también puede aparecer independientemente de la sepsis.

El "choque séptico" se refiere a la aparición de hipotensión, que requiere tratamiento y promueve la lesión adicional de órganos y está asociado al agravamiento del pronóstico.

Los patógenos pueden ser bacterias (gram negativas y gram positivas), hongos, virus y/o eucariotas. El sitio de entrada o infección primaria puede ser neumonía, una infección del tracto urinario o peritonitis, por ejemplo. La infección puede, pero no necesariamente, estar asociada con bacteriemia.

La sepsis se define como la presencia de una infección y un "síndrome de respuesta inflamatoria sistémico" (denominado en lo sucesivo en este documento "SIRS"). El SIRS aparece durante las infecciones, pero también durante otros estados tales como lesiones, quemaduras, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, isquemia, pancreatitis, reanimación o tumores. La definición de ACCP/SCCM, Consensus Conference Committee de 1992 (*Crit. Care Med.* 1992, 20, 864-874) describe los síntomas necesarios para la diagnosis del "SIRS" y parámetros de medición (*entre otros* un cambio de la temperatura corporal, frecuencia cardíaca aumentada, dificultades respiratorias y perfil de la sangre modificado). La última (2001) International Sepsis Definitions Conference SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS conservó esencialmente los criterios, pero ajustando detalles (Levy y col., *Crit. Care Med.* 2003, 31, 1250-1256).

La DIC y el SIRS pueden aparecer durante la sepsis, pero también como un resultado de intervenciones quirúrgicas, trastornos tumorales, quemaduras u otras lesiones. En el caso de DIC, existe una activación masiva del sistema de coagulación en la superficie de las células endoteliales dañadas, en las superficies de cuerpos extraños o tejidos extravasculares lesionados. Como una consecuencia, existe coagulación en vasos pequeños de diversos órganos con hipoxia y posterior disfunción orgánica. Un efecto secundario es el consumo de factores de coagulación (por ejemplo factor X, protrombina, fibrinógeno) y plaquetas, que reduce la coagulabilidad de la sangre y puede dar como resultado fuerte hemorragia.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse también para prevenir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo para conservar productos de sangre y plasma, para la limpieza/tratamiento previo de catéteres y otros instrumentos y suministros médicos, incluyendo la circulación extra corpórea, para el revestimiento de superficies sintéticas de los instrumentos y suministros médicos usados *in vivo* o *ex vivo* o para muestras biológicas que contienen plaquetas.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos de la invención para revestir instrumentos e implantes médicos, por ejemplo catéteres, prótesis, endoprótesis vasculares o válvulas cardíacas artificiales. En este caso, los compuestos de la invención pueden adherirse firmemente a la superficie o, para acción local, liberarse a lo largo de un determinado periodo de tiempo de un revestimiento vehículo al medio cercano.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en

particular los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos de la invención para producir un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados
5 anteriormente.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

10 La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que comprenden un compuesto de la invención y uno o más ingredientes activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente. Los ingredientes activos adecuados para combinaciones son, a modo de ejemplo y con preferencia:

- 15 bloqueadores del canal de calcio, por ejemplo besilato de amlodipina (por ejemplo Norvasc®), felodipina, diltiazem, verapamil, nifedipina, nicardipina, nisoldipina y bepridil;
iomerizina;
estatinas, por ejemplo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina,
20 pravastatina, rosuvastatina y simvastatina;
inhibidores de la reabsorción del colesterol, por ejemplo ezetimibe y AZD411;
inhibidores de la proteína colesterol éster transferasa ("CETP"), por ejemplo torcetrapib;
heparinas de bajo peso molecular, por ejemplo dalteparina sódica, ardeparina,
25 certoparina, enoxaparina, parnaparina, tinzaparina, reviparina y nadroparina;

- anticoagulantes adicionales, por ejemplo warfarina, marcumar, fondaparinux;
- antiarrítmicos, por ejemplo dofetilida, ibutilida, metoprolol, metoprolol tartrato, propranolol, atenolol, ajmalina, disopiramida, prajmalina, procainamida, quinidina, esparteína, aprindina, lidocaína, mexiletina, tocamida, encamida,
- 5 flecamida, lorcamida, moricicina, propafenona, acebutolol, pindolol, amiodarona, bretilium tosilato, bunaftina, sotalol, adenosina, atropina y digoxina;
- agonistas alfa-adrenérgicos, por ejemplo doxazosin mesilato, terazoson y prazosin;
- 10 bloqueadores beta adrenérgicos, por ejemplo carvedilol, propranolol, timolol, nadolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol, betaxolol, acebutolol y bisoprolol;
- antagonistas de aldosterona, por ejemplo eplerenona y espironolactona;
- inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ("inhibidores ACE") por
- 15 ejemplo moexipril, quinapril hidrocloreuro, ramipril, lisinopril, benazepril hidrocloreuro, enalapril, captopril, espirapril, perindopril, fosinopril y trandolapril;
- bloqueadores del receptor de angiotensina II ("ARB"), por ejemplo olmesartan-medoxomil, candesartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, losartan y eprosartan;
- 20 antagonistas de endotelina, por ejemplo tezosentan, bosentan y sitaxsentan-sodio;
- inhibidores de endopeptidasa neutra, por ejemplo candoxatril y ecadotril;
- inhibidores de fosfodiesterasa, por ejemplo milrinona, teofillina, vinpocetina, EHNA (eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina), sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- 25 fibrinolíticos, por ejemplo reteplasa, alteplasa y tenecteplasa;

- antagonistas de GP IIb/IIIa, por ejemplo integrilin, abciximab y tirofiban;
- inhibidores directos de trombina, por ejemplo AZD0837, argatroban, bivalirudina y dabigatran;
- inhibidores indirectos de trombina, por ejemplo odiparcil;
- 5 inhibidores directos e indirectos del factor Xa, por ejemplo fondaparinux-sodio, apixaban, razaxaban, rivaroxaban (BAY 59-7939), KFA-1982, DX-9065a, AVE3247, otamixaban (XRP0673), AVE6324, SAR377142, idraparinux, SSR126517, DB-772d, DT-831j, YM-150, 813893, LY517717 y DU-1766.;
- inhibidores directos e indirectos del factor Xa/IIa, por ejemplo enoxaparina
- 10 sódica, AVE5026, SSR128428, SSR128429 y BIBT-986 (Tanogitrán);
- moduladores de lipoproteína asociados a fosfolipasa A2 ("LpPLA2");
- diuréticos, por ejemplo, clortalidona, ácido etacrínico, furosemida, amilorida, clorotiacida, hidroclorehiacida, metilclotiacida y bentiazida;
- nitratos, por ejemplo isosorbido 5-mononitrato;
- 15 antagonistas de tromboxano, por ejemplo seratrodast, picotamida y ramatroban;
- inhibidores de agregación plaquetaria, por ejemplo clopidogrel, tiklopidin, cilostazol, aspirina, abciximab, limaprost, eptifibatida y CT-50547;
- inhibidores de ciclooxigenasa, por ejemplo meloxicam, rofecoxib y celecoxib;
- 20 péptidos natriuréticos de tipo B, por ejemplo nesiritide y ularitide;
- moduladores de NV1FGF, por ejemplo XRP0038;
- antagonistas de HT1B/5-HT2A, por ejemplo SL65.0472;
- activadores de guanilato ciclasa, por ejemplo ataciguat (HMR1766), HMR1069, riociguat y cinaciguat;
- 25 potenciadores de la transcripción e-NOS, por ejemplo AVE9488 y AVE3085;

sustancias antiaterogénicas, por ejemplo AGI-1067;

inhibidores de CPU, por ejemplo AZD9684;

inhibidores de renina, por ejemplo aliskirina y VNP489;

inhibidores de la agregación plaquetaria inducida por adenosin difosfato, por
5 ejemplo clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, AZD6140, ticagrelor y elinogrel;

inhibidores de NHE-1, por ejemplo AVE4454 y AVE4890.

Terapia con antibióticos: diversos antibióticos o combinaciones de
medicamentos antifúngicos son adecuados, tanto como terapia calculada
(antes de haber realizado una evaluación microbiana) o como terapia
10 específica; terapia de fluidos, por ejemplo fluidos cristaloides o coloidales;
vasopresores, por ejemplo norepinefrina, dopamina o vasopresina; terapia
ionotrópica, por ejemplo dubotamina; corticosteroides, por ejemplo
hidrocortisona o fludrocortisona; proteína C activada humana recombinante,
Xigris; productos sanguíneos, por ejemplo concentrados de eritrocitos,
15 concentrados de plaquetas, eritropoyetina o plasma congelado recién
preparado; ventilación asistida en lesión pulmonar aguda inducida por sepsis
(ALI) o síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), por ejemplo hipercapnia
permisiva, volúmenes bajos de corriente; sedación: por ejemplo diazepam,
lorazepam, midazolam o propofol. Opioides: por ejemplo fentanilo,
20 hidromorfona, morfina, meperidina o remifentanil. NSAID: por ejemplo
quetorolac, ibuprofeno o acetaminofen. Bloqueo neuromuscular: por ejemplo
pancuronio; control de glucosa, por ejemplo insulina, glucosa; terapias de
reemplazo renal, por ejemplo hemofiltración veno-venosa continua o
hemodiálisis intermitente. Dosis bajas de dopamina para protección renal;
25 anticoagulantes, por ejemplo para profilaxis en trombosis o para terapias de

reemplazo renal, por ejemplo heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, bivalirudina o argatroban; terapia con bicarbonato; profilaxis de la úlcera por estrés, por ejemplo inhibidores del receptor de H₂, antácids.

- 5 Medicamentos para trastornos proliferativos: uracilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilenmelamina, trietilentionfosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbacina, metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabin fosfato, pentostatin,
- 10 vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, paclitaxel, mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones, etopósido, tenipósido, 17alfa-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, dromostanolona propionato, testolactona, acetato de megestrol, tamoxifen,
- 15 metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estranrustina, medroxiprogesterona acetato, leuprolide, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbicina, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina,
- 20 reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, oxaliplatin (Eloxatin[®]), Iressa (gefmitib, Zd1839), XELODA[®] (capecitabina), Tarceva[®] (erlotinib), Azacitidina (5-azacitidina; 5-AzaC), temozolomida (Temodar[®]), gemcitabina (por ejemplo GEMZAR[®] (gemcitabina HCl)), vasostatina o una combinación de dos o más de los anteriormente indicados.

- 25 La presente invención proporciona adicionalmente un método para

prevenir la coagulación de la sangre *in vitro*, en particular en muestras de sangre de banco o biológicas que contienen plaquetas, que se caracteriza por que se añade una cantidad anticoaguladora del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden actuar sistémicamente y/o
5 localmente. Para este propósito, pueden administrarse de un modo adecuado, por ejemplo por la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de
10 administración adecuadas para estas vías de administración.

Las formas de administración adecuadas para la administración oral son aquellas que funcionan de acuerdo con la técnica anterior y suministran los compuestos de la invención rápidamente y/o de una manera modificada y que contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o
15 disuelta, por ejemplo comprimidos (comprimidos revestidos o no revestidos, por ejemplo que tienen revestimientos entéricos o revestimientos que son insolubles o solubles con un retraso y control de la liberación del compuesto de la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la boca, o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de
20 gelatina dura o blanda), comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, píldoras, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una etapa de absorción (por ejemplo, intramuscular,
25 subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de

administración adecuadas para la administración parenteral incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Se prefiere la administración oral

- 5 Son adecuadas para las otras vías de administración, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores en polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizadores; comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas y oculares, cápsulas vaginales,
- 10 suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos de uso externo, implantes o endoprótesis vasculares.

- Los compuestos de la invención pueden convertirse en las formas de
- 15 administración mencionadas. Esto puede realizarse de una manera conocida *per se* mezclando con excipientes inertes, no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsificantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo
- 20 dodecilsulfato sódico, oleato de polisorbitan), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos por ejemplo óxidos de hierro) y enmascarantes de sabores y/o de olores.

- 25 La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que

comprenden al menos un compuesto de la invención, preferentemente junto con uno o más agentes auxiliares inertes, no tóxicos farmacéuticamente adecuados y su uso para los propósitos mencionados anteriormente.

En el caso de administración parenteral, se ha observado generalmente
5 que son ventajosos para administrar cantidades de aproximadamente 5 a 250 mg cada 24 horas para conseguir resultados eficaces. En el caso de administración oral la cantidad es de aproximadamente 5 a 100 mg cada 24 horas.

Sin embargo cuando sea apropiado puede ser necesario desviarse de
10 las cantidades indicadas, en particular como una función del peso corporal, vía de administración, respuesta individual al ingrediente activo, la naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo durante el cual se realiza la administración.

En los ensayos y ejemplos que se indican a continuación, los porcentajes son, a menos que se indique otra cosa, en peso; las partes son
15 partes en peso. Cada una de las proporciones de los disolventes y disoluciones y los datos de concentración para las soluciones líquido/líquido están basadas en volumen. "p/v" significa "peso/volumen". Por ejemplo, "10% p/v" significa: 100 ml de solución o suspensión comprende 10 g de sustancia.

A) Ejemplos**Abreviaturas:**

aprox.	aproximadamente
CDI	Carbonildiimidazol
d	día(s), doblete (en RMN)
TLC	cromatografía de capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
dd	doblete de dobletes (en RMN)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPA	fosforazidato de difenilo
DSC	carbonato de disuccinimidilo
equiv.	equivalente(s)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, de alta presión
CL-EM	cromatografía líquida-espectroscopía de masas acoplada
LDA	diisopropilamida de litio
m	multiplete (en RMN)
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear

PYBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio
c	cuartete (en RMN)
FI	fase inversa (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
T _r	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (en RMN)
t	tripleto (en RMN)
THF	Tetrahidrofurano

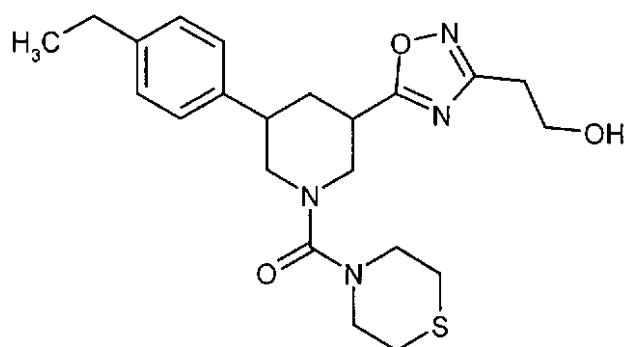
Procedimientos por HPLC:

Procedimiento 1A: Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70%)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min al 2% de B → 0,5 min al 2% de B → 4,5 min al 90% de B → 6,5 min al 90% de B → 6,7 min al 2% de B → 7,5 min al 2% de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30°C; detección UV: 210 nm.

Procedimientos por CL-EM:

10 Procedimiento 1B: Tipo de instrumento para EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento para HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 µ, 30 mm x 3,0 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min al 90% de A → 2,5 min al 30% de A → 3,0 min al 5% de A → 4,5 min al 5% de A; caudal: 0,0 m en 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min en 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2B: Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC

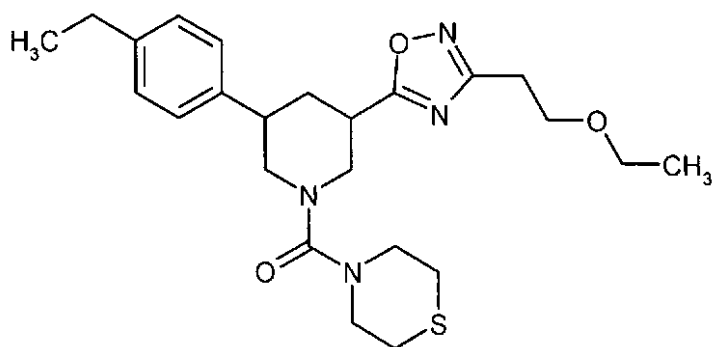


De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 300 mg (0,828 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A y 112 mg (1,08 mmol) de *N*',3-dihidroxiopropanimidamida [Graham A. Showell y col., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1086-1094]. Rendimiento: 248 mg (al 66% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 2,22$ min; EM (IENpos): $m/z = 431$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 11A

{3-[3-(2-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il]}(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



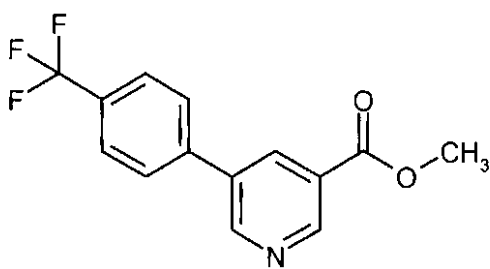
De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 600 mg (1,655 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A y 355 mg (aprox. 2,152 mmol) de 3-etoxi-*N*'-hidroxiopropanimidamida. Rendimiento: 389 mg (al 49% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_r = 2,61$ min; EM (IENpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,54 (d, 1H), 3,48-3,34 (m, 7H), 3,08-2,81 (m, 5H), 2,63-2,55 (m, 6H), 2,29 (d, 1H), 1,95 (c, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 12A

5-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo

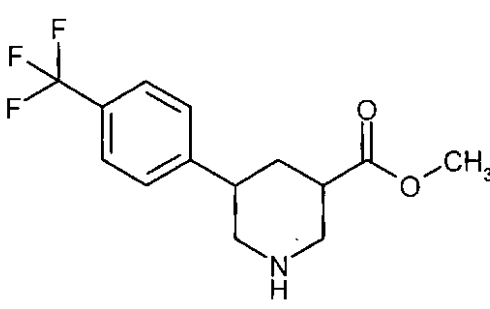


De acuerdo con el Procedimiento General 3A, se hicieron reaccionar 28 g (132 mmol) de 5-bromonicotinato de metilo y 30 g (158 mmol, 1,2 equiv.) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico. Rendimiento: 32 g (al 85% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4B): $T_r = 2,27$ min; EM (IENpos): $m/z = 282$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 13A

5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]



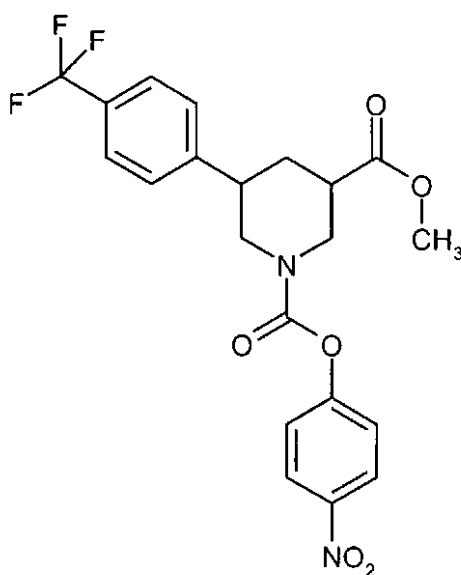
Se hidrogenaron 32 g (112 mmol) de 5-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 12A) de acuerdo con el Procedimiento General 4A. Rendimiento: 26 g (al 82% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): $T_r = 1,35$ y $1,41$ min (isómeros cis/trans); EM (IENpos): $m/z = 288$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,22$ (d, 1H), $9,14$ (d, 1H), $8,57$ (t, 1H), $8,06$ (d, 2H), $7,89$ (d, 2H), $3,94$ (s, 3H).

Ejemplo 14A

1-(4-nitrofenil) 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo
10 [mezcla del isómero racémico cis/trans]



Se disolvieron 20,0 g (69,6 mmol) de 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 13A) en 1,0 l de diclorometano y se mezclaron a 0°C con 14,1 g (139 mmol) de trietilamina. Posteriormente, se añadieron gota a gota 14,0 g (69,6 mmol) de clorocarbonato de 4-nitrofenilo. La mezcla de
15 reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después a TA durante 16 h. Durante el tratamiento, la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato

HOJA EN BLANCO

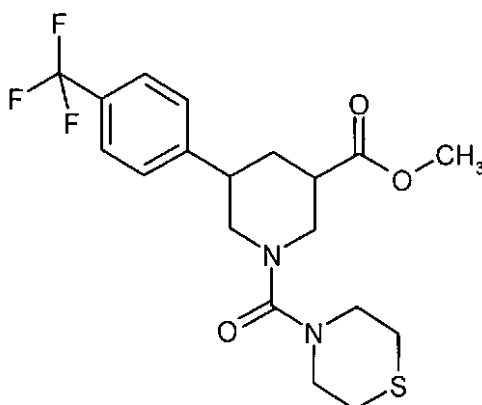
ácido sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Esto dio 31,3 g de producto en bruto, que se hizo reaccionar sin etapas de purificación adicionales.

CL-EM (Procedimiento 3B): $T_r = 2,44$ min y $2,48$ min (isómeros cis/trans);

5 EM (IENpos): $m/z = 453$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 15A

1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]



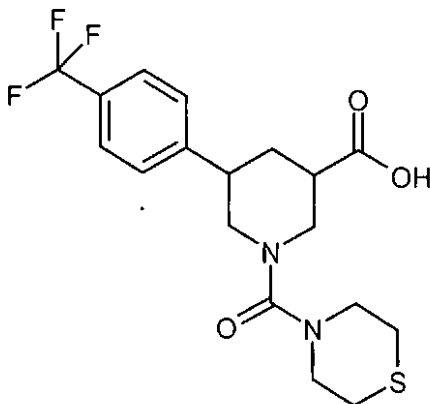
10 Se añadieron 10,0 g (22,1 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo, 6,84 g (66,3 mmol) de tiomorfolina y 9,17 g (66,3 mmol) de carbonato potásico a 150 ml de DMF y se calentó en 10 porciones a 150°C durante 1 h en un microondas de modo simple (Emrys Optimizer). Durante el tratamiento, las soluciones de reacción se

15 combinaron y se filtraron, y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 5,16 g (al 55% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,13$ y $1,16$ min (isómeros cis/trans); EM (IENpos): $m/z = 417$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 16A

Ácido 1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-3-carboxílico
[isómero racémico cis]



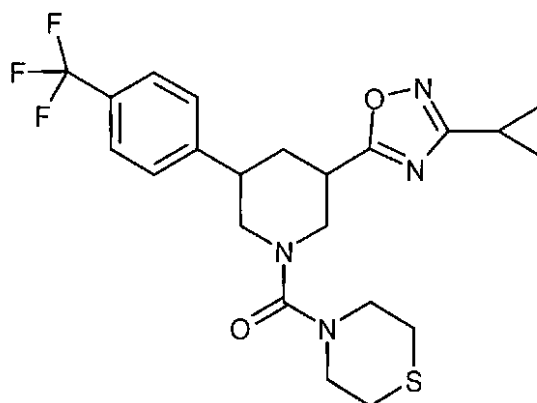
5 De acuerdo con el Procedimiento General 5A, se hicieron reaccionar 5,16 g (12,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A y 13,9 g (124 mmol) de *tert*-butóxido potásico. La reacción condujo selectivamente al isómero cis. Rendimiento: 4,90 g (al 98% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,04$ min; EM (IENpos): $m/z = 403$

10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17A

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-
(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



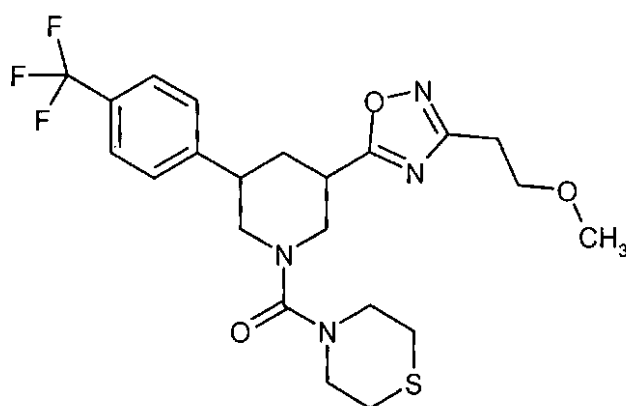
De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 600 mg (1,491 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A y 164 mg (1,640 mmol) de *N*'-hidroxiciclopropanocarboximidamida. Rendimiento: 352 mg (al 47% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,28$ min; EM (IENpos): $m/z = 467$ $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 3,92 (d, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,45 (s a, 4 H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 3H), 2,59 (s a, 4H), 2,30 (d, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,92-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 18A

{3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



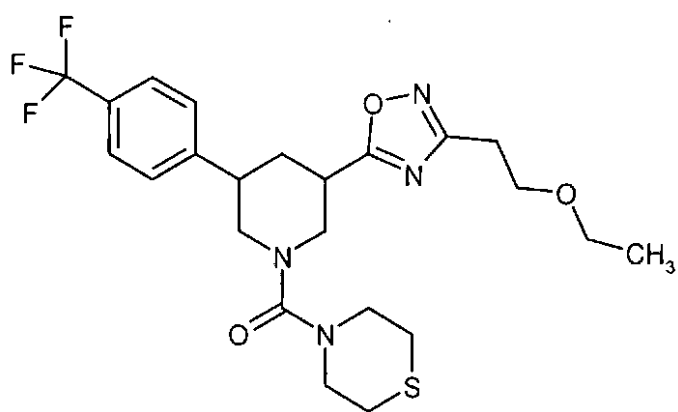
De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 600 mg (1,491 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A y 242 mg (1,640 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida. Rendimiento: 350 mg (al 46% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,18$ min; EM (IENpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,58 (d, 1H), 3,51-3,36 (m, 5 H), 3,23 (s, 3H), 3,13-2,96 (m, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,60 (s a, 4H), 2,33 (d a., 1H), 2,10-1,95 (m, 1H).

Ejemplo 19A

{3-[3-(2-Etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



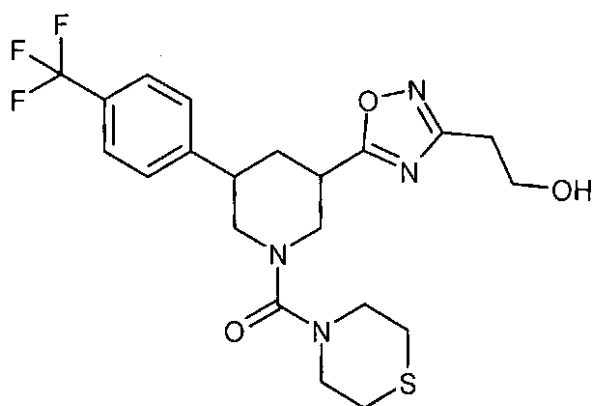
De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 600 mg (1,491 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A y 320 mg (aprox. 1,983 mmol) de 3-etoxi-*N'*-hidroxipropanimidamida. Rendimiento: 343 mg (al 46% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_r = 2,57$ min; EM (IENpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,96 (d, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,58 (d, 1 H), 3,49-3,37 (m, 7H), 3,11-2,97 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,60 (s a, 4H), 2,34 (d a., 1H), 2,02 (c, 1H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 20A

{3-[3-(2-Hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]

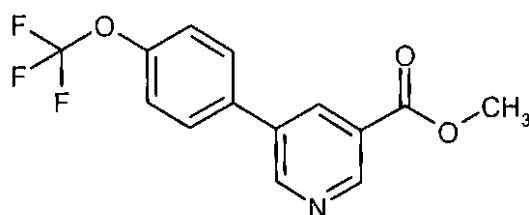


De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 600 mg (1,491 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A y 201 mg (1,938 mmol) de *N*,3-dihidroxiopropanimidamida. Rendimiento: 494 mg (al 68% del valor teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,04$ min; EM (IENpos): $m/z = 471$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 21A

5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo



- 10 De acuerdo con el Procedimiento General 3A, se hicieron reaccionar 23 g (105 mmol) de 5-bromonicotinato de metilo y 26 g (126 mmol, 1,2 equiv.) de ácido 4-trifluorometoxifenilborónico. Rendimiento: 14 g (al 41% del valor teórico).

- CL-EM (Procedimiento 1B): $T_r = 2,44$ min; EM (IENpos): $m/z = 298$ $[M+H]^+$.

Síntesis alternativa:

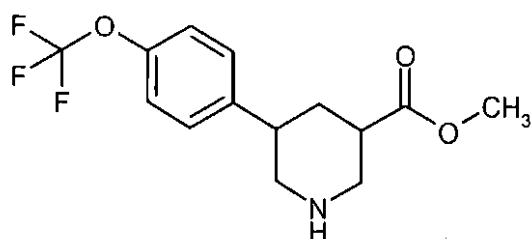
Una solución de 26 g (121 mmol) de 5-bromonicotinato de metilo en tolueno (220 ml) se mezcló en atmósfera de argón a TA con 2,8 g (2,4 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio y después se añadió una solución de 30 g (146 mmol) de ácido 4-trifluorometoxifenilborónico en etanol (58 ml). Después de añadir 14 g (243 mmol) de fluoruro potásico en agua (58 ml), la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche, se añadieron 0,70 g más (0,61 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 h más. Después de añadir 1,4 g más (1,2 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 h y la solución de reacción se mezcló con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 de ciclohexano/diclorometano → diclorometano). Rendimiento: 31 g (al 86% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4B): $T_r = 2,32$ min; EM (IENpos): $m/z = 298$ $[M+H]^+$;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,17$ (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 3,94 (s, 3H).

20 **Ejemplo 22A**

5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]



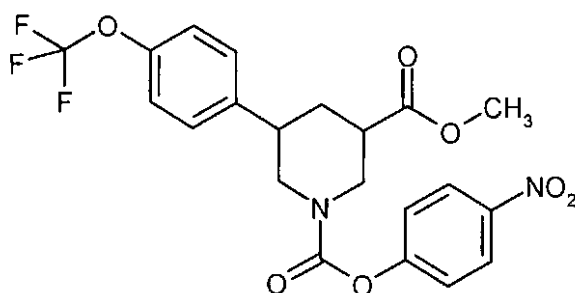
Se mezclaron 14 g (45 mmol) de 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridina-3-carboxilato de metilo en etanol (500 ml) con 17 g de catalizador paladio/carbono humedecido (paladio al 10%, agua al 50%) y después se
 5 hidrogenaron a 60°C y a 50 bares de atmósfera de hidrógeno durante una noche. La solución de reacción se filtró, el residuo del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, 600:1 → 10:1 de diclorometano/metanol). Rendimiento: 8 g (al 59% del valor teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 1B): $T_r = 1,29$ min y 1,33 min (isómeros cis/trans);
 EM (IENpos): $m/z = 304$ $[M+H]^+$;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,43-7,35$ (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,40-3,21 (m, 5H), 3,16 (d, 1H), 3,01-2,89 (m, 3H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 4H), 2,17 (d, 1H), 2,09 (d, 1H), 1,82 (td, 1H), 1,68 (c, 1H),
 15 aprox. 1:1,3 de mezcla de los isómeros cis/trans, dos protones ocultos.

Ejemplo 23A

3-Metil 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidina-1,3-dicarboxilato
 [mezcla del isómero racémico cis/trans]

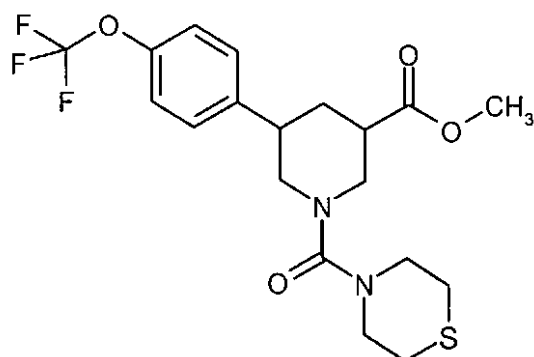


A 0°C, se añadieron lentamente 5,32 g (26,4 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo a 8,0 g (26,4 mmol) de 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 22A) y 5,34 g (26,3 mmol) de trietilamina en 666
 5 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Durante el tratamiento, la mezcla de reacción se lavó en primer lugar con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y después con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice
 10 (eluyente: 1:2 → 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 7,32 g (al 54% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): $T_r = 2,47$ min; EM (IENpos): $m/z = 469$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 24A

15 1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]



Se añadieron 12,0 g (25,1 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo, 7,77 g (75,3 mmol) de tiomorfolina y 10,4 g (75,3 mmol) de carbonato potásico a 180 ml de DMF y se calentaron en 12 porciones a 150°C durante 2 h en un microondas de modo simple (Emrys Optimizer). Durante el tratamiento, las soluciones de reacción se combinaron y se filtraron, y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 7,88 g (al 73% del valor teórico).

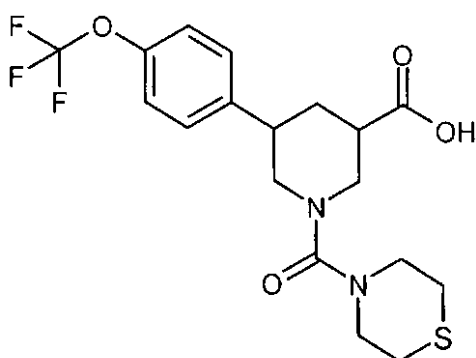
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,16$ y $1,18$ min (isómeros cis/trans); EM (IENpos): $m/z = 433$ $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,46-7,39$ (m, 4H), 7,32 (d, 4H), 3,84 (dd, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,55-3,34 (m, 10H), 3,09 (dd, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 6H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 7H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,76 (c, 1H), aprox. 1:1 de mezcla de los isómeros cis/trans.

Ejemplo 25A

Ácido 1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidina-3-carboxílico [mezcla del isómero racémico cis/trans]

- 71 -



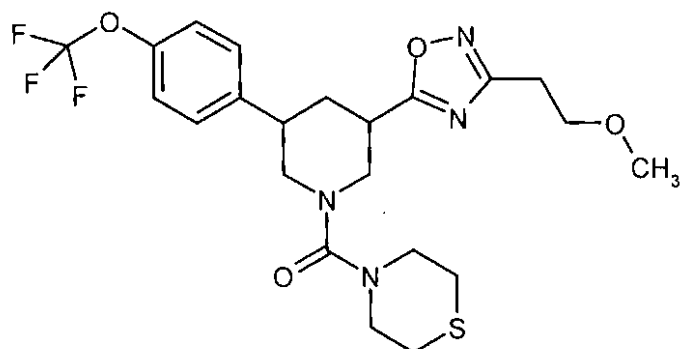
Se añadieron 20,4 g (182 mmol) de *tert*-butóxido potásico a TA a una solución de 7,85 g (18,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 24A en metanol (650 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Durante el tratamiento, el metanol se retiró a presión reducida, el residuo se mezcló con agua y la mezcla se acidificó (pH 1) con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La reacción condujo a una mezcla 85:15 de isómero cis/trans. Rendimiento: 7,70 g (al 99% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 1,03 (isómero trans) y 1,04 min (isómero cis); EM (IENpos): m/z = 419 $[M+H]^+$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,44 (s a, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 4H), 2,91-2,73 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 5H), 2,14 (d, 1H), 1,81-1,66 (m, 1H).

Ejemplo 26A

{3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



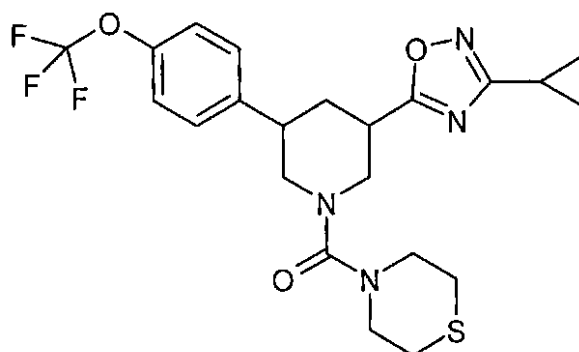
De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 600 mg (1,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A y 232 mg (1,58 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida. Rendimiento: 398 mg (al 53% del valor
5 teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,21$ min; EM (IENpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,56 (d, 1H), 3,50-3,35 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,08-2,86 (m,
10 5H), 2,60 (s a, 4H), 2,32 (d, 1H), 1,97 (c, 3H).

Ejemplo 27A

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il)-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



15 De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 300

mg (0,717 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A y 79 mg (0,789 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida. Rendimiento: 135 mg (al 39% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,44$ min; EM (IENpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$.

5 Síntesis alternativa:

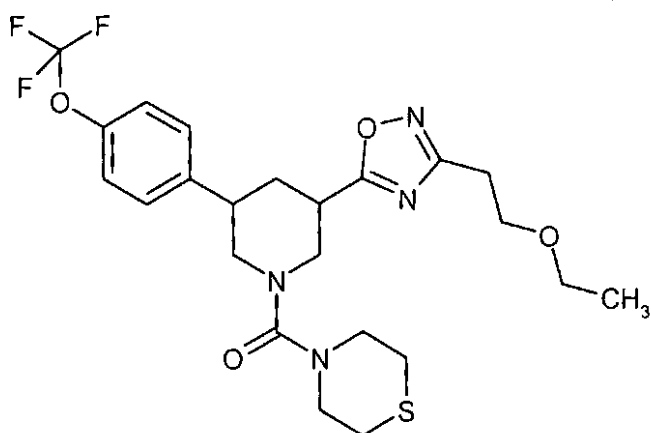
Se mezclaron 600 mg (1,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A en dimetilformamida (29,0 ml) a TA con 654 mg (1,72 mmol) de HATU y 0,55 ml (498 mg, 3,16 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 158 mg (1,58 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La solución de reacción se calentó a 120°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La solución de reacción se purificó posteriormente directamente por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 315 mg (al 45% del valor teórico).

15 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,30$ min; EM (IENpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,46$ (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,91 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,45 (s a, 4H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 3H), 2,59 (s a, 4H), 2,28 (d, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,10-1,02 (m, 2H), 0,92-20 0,84 (m, 2H).

Ejemplo 28A

{3-[3-(2-Etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



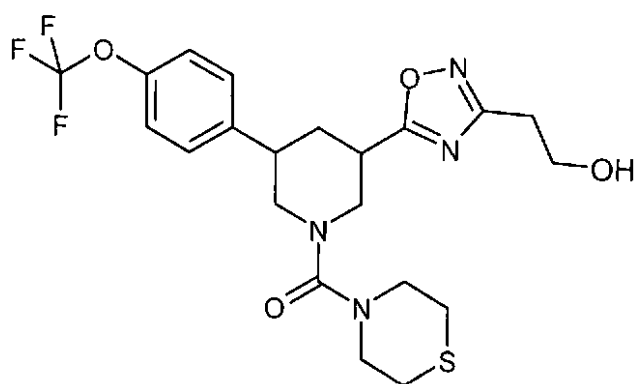
De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 600 mg (1,434 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A y 307 mg (aprox. 1,864 mmol) de 3-etoxi-*N*-hidroxipropanimidamida. Rendimiento: 403 mg (al 55% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_r = 2,61$ min; EM (IENpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,56 (d, 1H), 3,50-3,35 (t, 7H), 3,10-2,88 (m, 5H), 2,60 (s a, 4H), 2,32 (d, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 29A

{3-[3-(2-Hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]

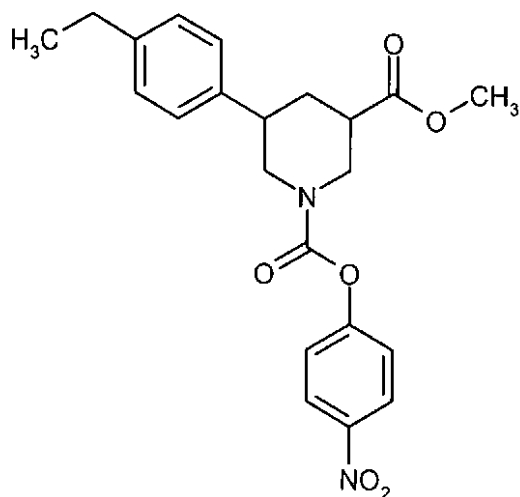


De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 1,00 g (2,390 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A y 323 mg (3,107 mmol) de *N*,3-dihidroxiopropanimidamida. Rendimiento: 848 mg (al 69% del valor teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_r = 2,26$ min; EM (IENpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 30A

1-(4-nitrofenil) 5-(4-etilfenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]



10

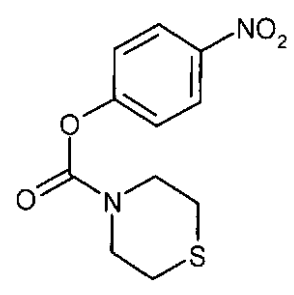
Se cargaron inicialmente 3,0 g (12,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en 30 ml de diclorometano, se enfrió a 0°C y se mezcló con 3,4 ml (2,4 g,

12,1 mmol) de trietilamina y 2,4 g (12,1 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la TA y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
 5 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 100:2 de diclorometano → diclorometano/metanol). Rendimiento: 4,7 g (al 83% del valor teórico, pureza al 89%).

HPLC (Procedimiento 1A): T_r = 4,94 min y 5,00 min (isómero cis/trans); EM (IENpos): m/z = 413 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 31A**

Tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo



Se cargaron inicialmente 7,7 g (74,4 mmol) de tiomorfolina en 100 ml de diclorometano y, mientras se enfriaba con un baño de hielo, se mezcló con 20,7
 15 ml (15,1 g, 148,8 mmol) de trietilamina. Se añadieron en porciones 10,0 g (49,6 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una hora y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se retiró, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión
 20 reducida. Rendimiento: 13,2 g (al 99% del valor teórico).

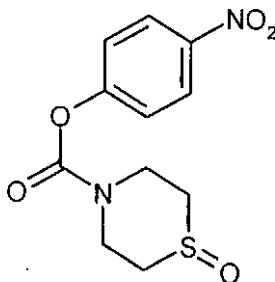
CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 269

$[M+H]^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,28 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 3,86 (s a, 2H), 3,72 (s a, 2H), 2,71 (d a., 4H).

Ejemplo 32A

- 5 1-Óxido de tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo



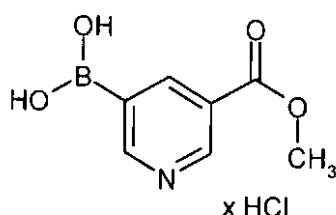
Se cargaron inicialmente 13,1 g (49,0 mmol) de tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo en 135 ml de diclorometano y se mezclaron en porciones a 0°C con 7,6 g (44,1 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla se agitó a TA durante dos horas, se añadió agua y la fase orgánica se retiró. La fase orgánica se lavó rápidamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 7,8 g (al 56% del valor teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 0,69 min; EM (IENpos): m/z = 285 $[M+H]^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,30 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,20-3,70 (m, 4H), 3,03 (dt, 2H), 2,85 (d, 2H).

Ejemplo 33A

- 20 Clorhidrato del ácido [5-(metoxycarbonil)piridin-3-il]borónico



Se cargaron inicialmente 17,6 g (81,4 mmol) de 5-bromonicotinato de metilo en 375 ml de DMF en atmósfera de argón y se mezcló con 26,9 g (105,8 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 3,0 g (3,6 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 1,8 g (6,5 mmol) de triciclohexilfosfina y 32,0 mmol (325,9 mmol) de acetato potásico. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 20 h. Posteriormente, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se mezcló con 40 ml de agua y 140 ml de *terc*-butil metil éter y la fase orgánica se retiró. La fase acuosa se extrajo tres veces con 80 ml cada vez de *terc*-butil metil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en 360 ml de metanol y se mezclaron con 36 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 22 h y después se agitó a TA durante 12 h. Aproximadamente la mitad del disolvente se retiró a presión reducida y la solución se filtró y se concentró adicionalmente a presión reducida. El residuo oleoso se recrystalizó dos veces a partir de acetona, el residuo se recogió en 10 ml de acetona y se mezcló con 100 ml de *terc*-butil metil éter. Después de 16 h, el precipitado formado se retiró de la solución. Este precipitado se agitó en 50 ml de acetona y se dejó en reposo a TA durante 5 semanas y la solución se retiró de nuevo. Las soluciones se combinaron, se concentraron y se disolvieron en 50 ml de *terc*-butil metil éter.

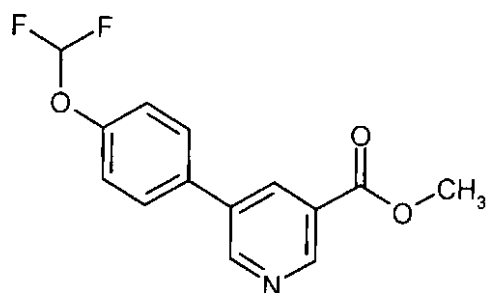
La mezcla se dejó en reposo a TA durante 5 semanas y después el precipitado se retiró. El precipitado se lavó tres veces con *tert*-butil metil éter y se secó en un armario de secado a presión reducida.

CL-EM (Procedimiento 4B): $T_r = 0,91$ min; EM (IENpos): $m/z = 182$

5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34A

5-[4-(difluorometoxi)fenil]nicotinato de metilo

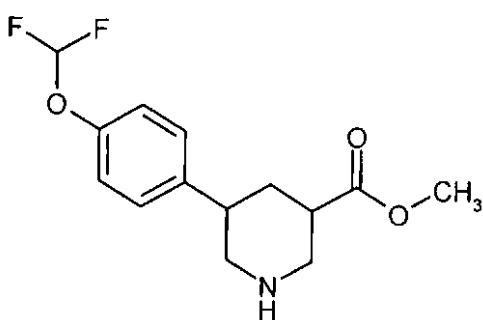


Se hicieron reaccionar 10,0 g (44,8 mmol) de 4-(difluorometoxi)bromobenceno de acuerdo con el Procedimiento General 3A con 14,6 g (67,3 mmol) de clorhidrato del ácido [5-(metoxycarbonil)piridin-3-il]borónico. La liberación del clorhidrato se logró mediante la adición adicional de 6,80 g (49,3 mmol) de carbonato potásico. Rendimiento: 8,6 g (al 67% del valor teórico).

15 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,15$ min; EM (IENpos): $m/z = 280$
 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35A

5-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]

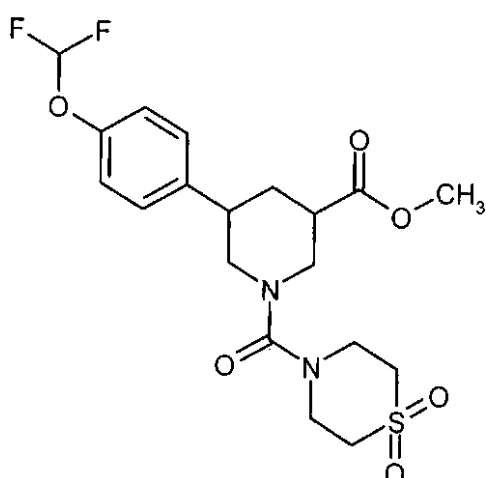


Una solución de 8,6 g (30,9 mmol) de 5-[4-(difluorometoxi)fenil]nicotinato de metilo en ácido acético concentrado (112 ml) se mezcló con 841 mg de paladio/carbono (paladio al 10%) y 1,12 g de óxido de platino (IV). Esto se siguió de hidrogenación en atmósfera de hidrógeno a una presión convencional durante 24 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua, se acidificó (pH 1) con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con éter dietílico, después se basificó (pH >10) con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 6,6 g (al 74% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,65$ min y $0,66$ min (isómeros cis/trans);
EM (IENpos): $m/z = 286$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 36A

15 5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)carbonil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero cis/trans]

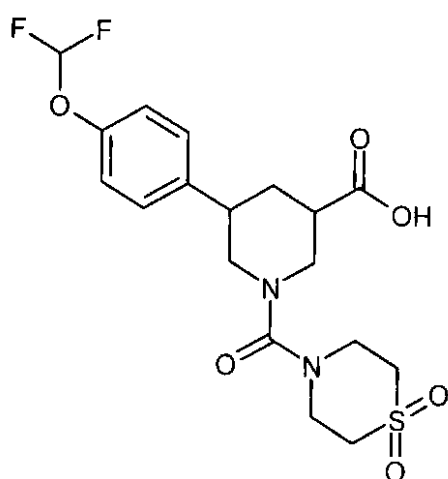


Se disolvieron 2,2 g (7,7 mmol) de 5-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo en 14 ml de N-metilpirrolidona y se mezclaron con 4,0 ml (3,0 g, 23,0 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 3,5 g (11,5 mmol) de 1,1-
 5 dióxido de tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se convirtió en un microondas a 180°C durante siete minutos. Posteriormente, se añadieron agua y acetato de etilo, la fase acuosa se retiró y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron
 10 sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en éter dietílico y se filtró, y el filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 2,0 g (al 51% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 0,92 min y 0,94 min (isómeros cis/trans);
 EM (IENpos): m/z = 447 $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 37A**

Ácido 5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonyl]piperidina-3-carboxílico [mezcla del isómero racémico cis]

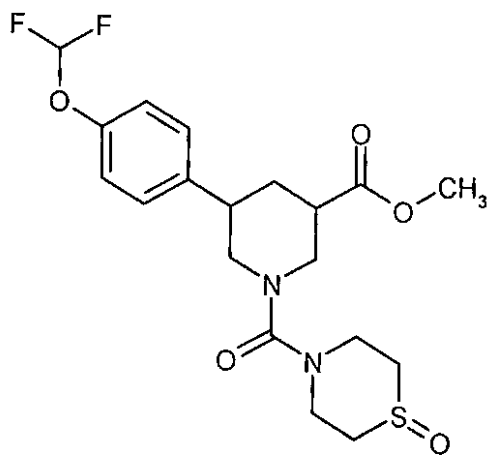


De acuerdo con el Procedimiento General 4A, se hicieron reaccionar 2,7 g (6,1 mmol) de 5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]piperidina-3-carboxilato de metilo con 6,9 g (61,3 mmol) de *tert*-butóxido potásico. Rendimiento: 2,1 g (al 77% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,82$ min; EM (IENpos): $m/z = 433$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 38A

5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(1-oxidotiomorfolin-4-il)carbonil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero *cis/trans*]

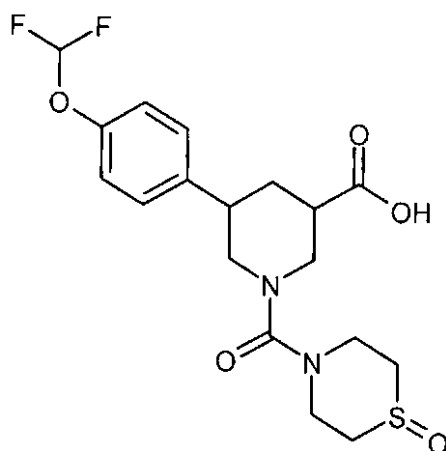


Se disolvieron 2,2 g (7,7 mmol) de 5-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo en 14 ml de N-metilpirrolidona y se mezcló con 4,0 ml (3,0 g, 23,0 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 3,3 g (11,5 mmol) de 1-óxido de tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se convirtió en un microondas a 180°C durante siete minutos. Posteriormente, se añadieron agua y acetato de etilo, la fase acuosa se retiró y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 2,2 g (al 59% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,90$ min y $0,92$ min (isómeros *cis/trans*);
EM (IENpos): $m/z = 431$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 39A

Ácido 5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(1-oxidotiormorfolin-4-il)carbonil]piperidina-3-carboxílico [mezcla del isómero racémico *cis*]



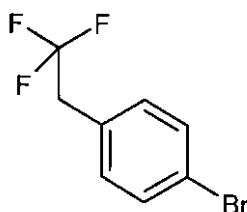
De acuerdo con el Procedimiento General 4A, se hicieron reaccionar 2,7 g (6,3 mmol) de 5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(1-oxidotiormorfolin-4-il)carbonil]piperidina-3-carboxilato de metilo con 7,1 g (63,3 mmol) de *terc*-

butóxido potásico. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida. Rendimiento: 1,1 g (al 34% del valor teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,75$ min; EM (IENpos): $m/z = 417$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 40A

1-Bromo-4-(2,2,2-trifluoroetil)benceno

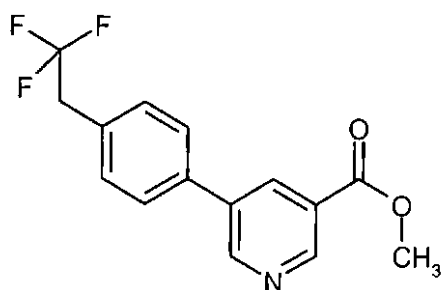


- 10 Una solución de 25,0 g (100 mmol) de bromuro de 4-bromobencilo en 1-metil-2-pirrolidona (121 ml) se mezcló a TA con 4,95 g (26,0 mmol) de yoduro de cobre (I) y 37,5 g (195 mmol) de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo. La mezcla se calentó a 80°C y después se agitó durante una noche. La solución de reacción se añadió a agua y se extrajo con éter dietílico, y la fase
- 15 orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de filtrar y concentrar la fase orgánica a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, 20:1 de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 16,1 g (al 67% del valor teórico).

- 20 CG-EM (Procedimiento 1F): $T_r = 2,66$ min; EM (IENpos): $m/z = 240$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 41A

5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]nicotinato de metilo

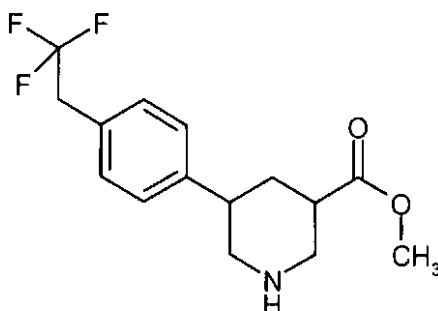


Una solución de 8,00 g (33,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A en tolueno (304 ml) se mezcló en atmósfera de argón a TA con 10,9 g (50,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 33A en etanol (100 ml) y 5,10 g (36,8 mmol) de carbonato potásico. Después de agitar durante 10 min, se añadieron 3,87 g (3,35 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio y después 5,83 g (100 mmol) de fluoruro potásico en agua (64 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 8 h, la solución de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La solución de reacción se lavó en agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, 100:1 → 80:1 de diclorometano/metanol). Rendimiento: 9,20 g (al 69% del valor teórico, pureza al 75%).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,06$ min; EM (IENpos): $m/z = 296$ [M+H]⁺.

Ejemplo 42A

5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]

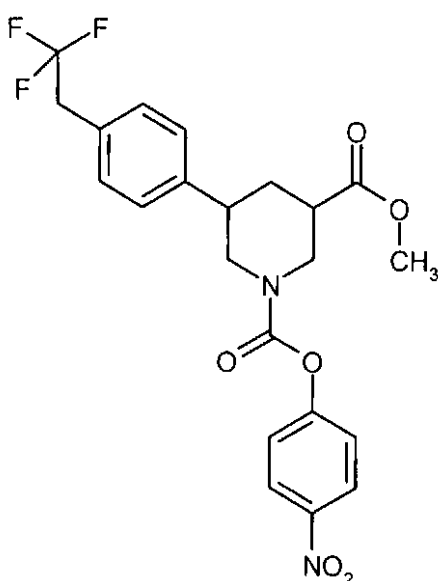


Una solución de 9,20 g (23,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 41A en ácido acético concentrado (192 ml) se mezcló con 1,94 g de paladio/carbono (paladio al 10%) y 2,23 g de óxido de platino (IV). Esto se siguió de
 5 hidrogenación en atmósfera de hidrógeno a una presión convencional durante 6 h, después de la adición de 1,00 g más de paladio/carbono (paladio al 10%) y 2,00 g de óxido de platino (IV) e hidrogenación en atmósfera de hidrógeno a una presión convencional durante una noche. Posteriormente, se añadieron 1,00 g más de paladio/carbono (paladio al 10%) y 3,00 g de óxido de platino
 10 (IV) y la hidrogenación se efectuó en atmósfera de hidrógeno a una presión convencional durante 24 h más. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el residuo de filtro se lavó con metanol/agua y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y después se lavó con una solución acuosa 1 N de carbonato sódico. La fase
 15 orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 6,64 g (al 85% del valor teórico, pureza al 90%).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 0,83$ y $0,84$ min (isómeros cis/trans); EM (IENpos): $m/z = 302$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 43A

20 1-(4-nitrofenil) 5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]

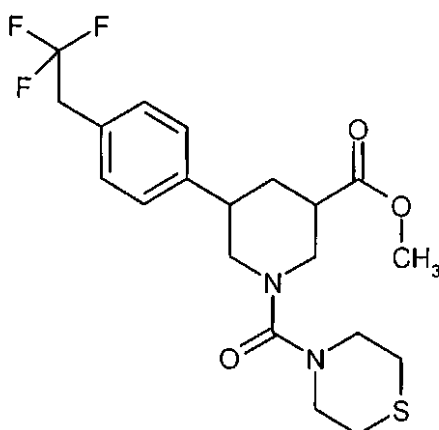


Una solución de 6,62 g (19,8 mmol, pureza al 90%) del compuesto del Ejemplo 42A en diclorometano (211 ml) se mezcló con 9,65 ml (7,00 g, 69,2 mmol) de trietilamina y después se mezcló a 0°C con 3,99 g (19,8 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 10,3 g (al

5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,40$ y $1,42$ min (isómeros cis/trans); EM (IENpos): $m/z = 467 [M+H]^+$.

Ejemplo 44A

1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]

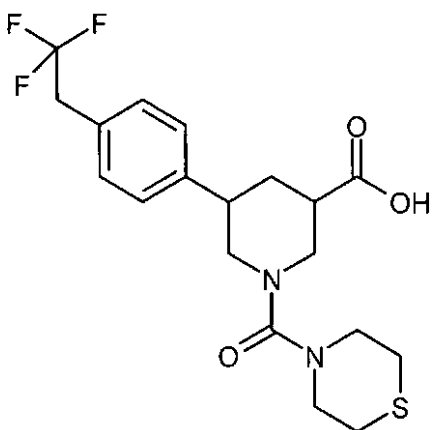


Una solución de 10,3 g (17,9 mmol, pureza al 81%) del compuesto del Ejemplo 43A en 1-metil-2-pirrolidona (65 ml) se mezcló con 12,6 ml (13,7 g, 132 mmol) de tiomorfolina y 11,5 ml (8,56 g, 66,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y después se calentó en 5 porciones en un microondas de modo simple (Emrys Optimizer) a 150°C durante 1 h. Durante el tratamiento, las soluciones de reacción se combinaron y se purificaron directamente por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 5,63 g (al 71% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,13$ y $1,16$ min (isómeros *cis/trans*); EM (IENpos): $m/z = 431$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 45A

Ácido 1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidina-3-carboxílico [isómero racémico *cis*]

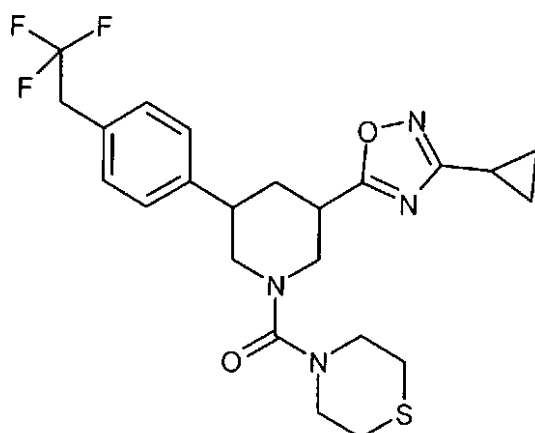


Se añadieron 7,74 g (69,0 mmol) de *tert*-butóxido potásico a TA a una solución de 2,97 g (6,90 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A en metanol (83 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Durante el tratamiento, el metanol se retiró a presión reducida, el residuo se mezcló con agua y la mezcla se acidificó (pH 1) con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 2,61 g (al 76% del valor teórico, pureza al 84%).

10 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,02$ min; EM (IENpos): $m/z = 417$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 46A

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico *cis*]



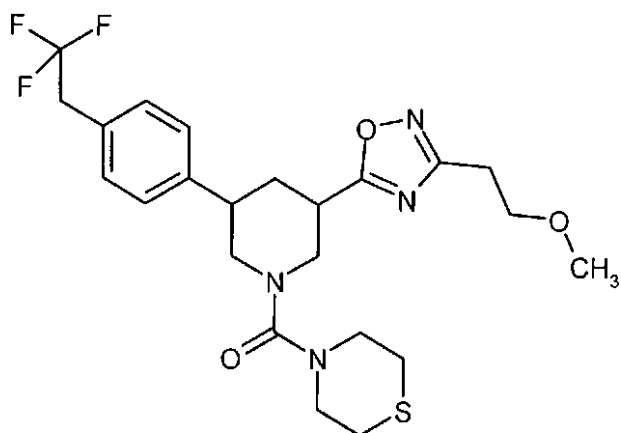
De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 300 mg (0,720 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A y 79,3 mg (0,792 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida. Rendimiento: 160 mg (al 45% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,23$ min; EM (IENpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,32$ (s, 4H), 3,92 (d, 1H), 3,68-3,52 (m, 3H), 3,44 (s a, 4H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,03-2,85 (m, 3H), 2,59 (s a, 5H), 2,28 (d, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,92 (c, 1H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,92-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 47A

{3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]

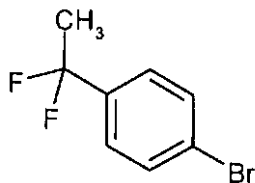


De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 300 mg (0,720 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A y 93,6 mg (0,792 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida. Rendimiento: 231 mg (al 63% del valor teórico, isómero trans aprox. al 15%)

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,14$ min; EM (IENpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 48A

1-Bromo-4-(1,1-difluoroetil)benceno



10

Una solución de 10,0 g (50,2 mmol) de 4-bromoacetofenona en tetrahidrofurano (20 ml) se mezcló con 50,0 ml (151 mmol, al 50% en tetrahidrofurano) de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxofluor) y 3 gotas de metanol y después se agitó a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente gota a gota a una mezcla de una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y hielo (1:1) y después se extrajo

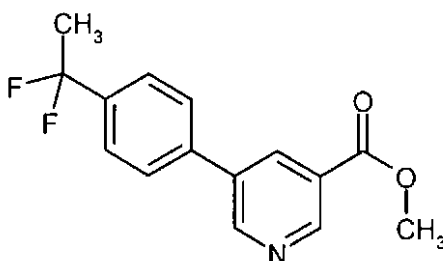
15

con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de éter de petróleo/diclorometano). Rendimiento: 8,46 g (al 76% del valor teórico).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,70 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 1,96 (t, 3H).

Ejemplo 49A

5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]nicotinato de metilo



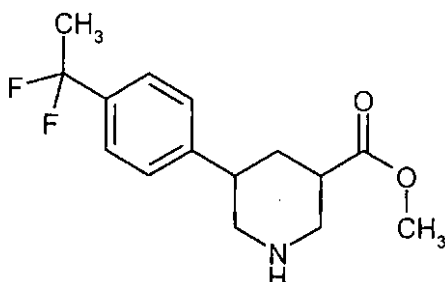
- 10 Una solución de 2,98 g (13,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 48A en tolueno (25,0 ml) se mezcló en atmósfera de argón a TA con 3,62 g (16,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 33A en etanol (8,4 ml) y 2,03 g (14,7 mmol) de carbonato potásico. Después de agitar durante 10 min, se añadieron 1,54 g (1,34 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio y después 2,33 g (40,0 mmol) de
- 15 fluoruro potásico en agua (5,8 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 8 h, la solución de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La solución de reacción se lavó en agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, 100:1 $\rightarrow$ 80:1 de
- 20 diclorometano/metanol). Rendimiento: 2,62 g (al 69% del valor teórico, mezcla 4:1 de metilo y éster etílico).

CL-EM (Procedimiento 2B): T_r = 1,20 min (éster metílico) y 1,28 min

(éster etílico); EM (IENpos): $m/z = 278 [M+H]^+$ (éster metílico) y $292 [M+H]^+$ (éster etílico).

Ejemplo 50A

5- $[4-(1,1\text{-difluoroetil})\text{fenil}]$ piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero
5 racémico cis/trans]



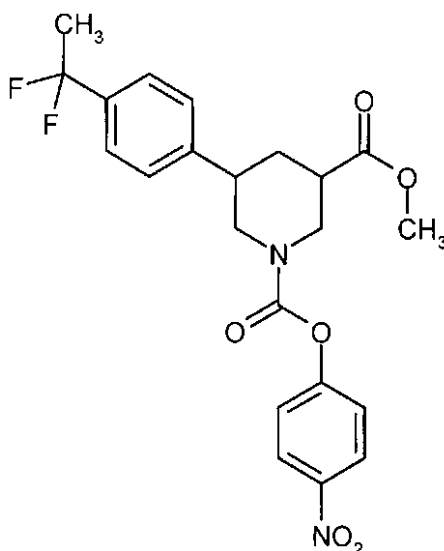
Una solución de 2,30 g (8,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A en metanol (52 ml) y una solución concentrada de cloruro de hidrógeno (6,5 ml) se mezcló con 1,05 g de paladio/carbono (paladio al 10%) y 1,92 g de óxido de platino (IV) y después se hidrogenó durante una noche en atmósfera de hidrógeno a una presión convencional. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el residuo de filtro se lavó con metanol/agua y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y después se lavó con una solución acuosa 1 N de carbonato
10 sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 2,30 g (al 81% del valor teórico, pureza al 82%).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 0,80$ y $0,81$ min (isómeros cis/trans); EM (IENpos): $m/z = 284 [M+H]^+$.

Ejemplo 51A

1-(4-nitrofenil) 5- $[4-(1,1\text{-difluoroetil})\text{fenil}]$ piperidina-1,3-dicarboxilato de 3-metilo

[mezcla del isómero racémico cis/trans]

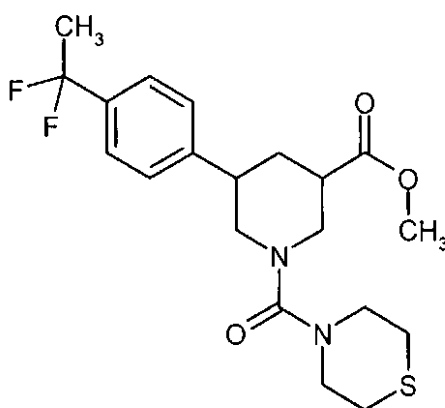


Una solución de 1,30 g (3,78 mmol, pureza al 82%) del compuesto del Ejemplo 50A en diclorometano (44 ml) se mezcló con 1,84 ml (1,34 g, 13,2 mmol) de trietilamina y después se mezcló a 0°C con 762 mg (3,78 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 2 días. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 1,93 g (al 92% del valor teórico, pureza al 81%, 2:1 de mezcla de metilo y éster etílico).

CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 2,58 min y 2,61 (éster metílico, isómeros cis/trans) y 2,68 y 2,70 (éster etílico, isómeros cis/trans); EM (IENpos): m/z = 278 $[M+H]^+$ (éster metílico) y 292 $[M+H]^+$ (éster etílico).

Ejemplo 52A

5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]

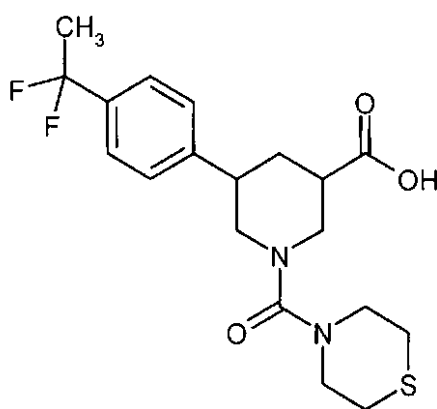


Una solución de 1,94 g (3,50 mmol, pureza al 81%) del compuesto del Ejemplo 51A en 1-metil-2-pirrolidona (18 ml) se mezcló con 1,99 ml (2,17 g, 21,0 mmol) de tiomorfolina y 1,83 ml (1,36 g, 10,5 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y después se calentó en 3 porciones en un microondas de modo simple (Emrys Optimizer) a 150°C durante 45 min. Durante el tratamiento, las soluciones de reacción se combinaron y se purificaron directamente por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 530 mg (al 34% del valor teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 2,28 y 2,35 min (isómeros cis/trans); EM (IENpos): m/z = 413 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53A

Ácido 5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidina-3-carboxílico [mezcla del isómero racémico cis/trans]

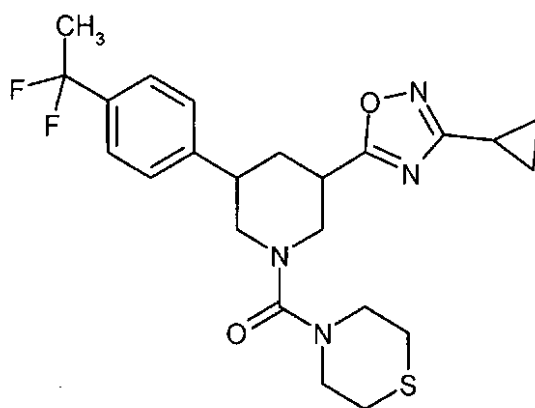


Se añadieron 1,44 g (12,8 mmol) de *tert*-butóxido potásico a TA a una solución de 528 mg (1,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A en 15 ml de metanol. La mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Durante el tratamiento, el metanol se retiró a presión reducida, el residuo se mezcló con agua y la mezcla se acidificó (pH 1) con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 471 mg (al 91% del valor teórico, mezcla 2:1 de isómero *cis/trans*)

CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 0,99 y 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 399 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54A

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]piperidin-1-il)-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico *cis*]

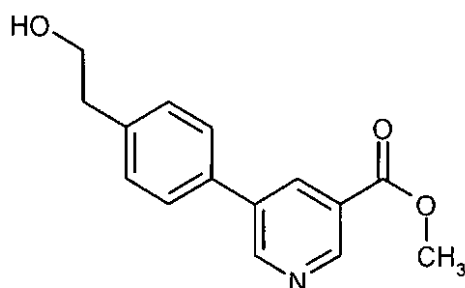


De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 150 mg (0,376 mmol) del compuesto del Ejemplo 53A y 41,5 mg (0,414 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida. Rendimiento: 77,9 mg (al 44% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,37$ min; EM (IENpos): $m/z = 463$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 55A

5-[4-(2-hidroxietil)fenil]nicotinato de metilo



10

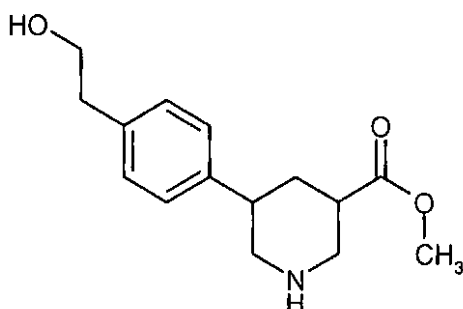
De acuerdo con el Procedimiento General 3A, se hicieron reaccionar 6,00 g (29,8 mmol) de 2-(4-bromofenil)etanol y 19,6 g (74,6 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo. Rendimiento: 6,12 g (al 74% del valor teórico).

15 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 0,86$ min; EM (IENpos): $m/z = 258$

[M+H]⁺.

Ejemplo 56A

5-[4-(2-hidroxietil)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]



5

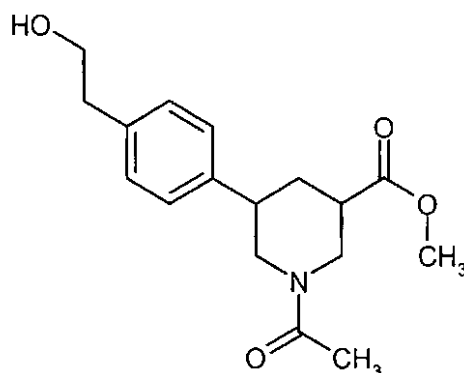
Una solución de 5,40 g (19,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 55A en ácido acético concentrado (124 ml) se mezcló con 1,00 g de paladio/carbono (paladio al 10%) y 1,00 g de óxido de platino (IV). Esto se siguió de hidrogenación en atmósfera de hidrógeno a una presión convencional durante 6 h, después la adición de 1,00 g más de paladio/carbono (paladio al 10%) y 1,00 g de óxido de platino (IV) y la hidrogenación en atmósfera de hidrógeno a una presión convencional durante una noche. Esto se siguió de hidrogenación en un aparato Parr en atmósfera de hidrógeno de 3 bares durante 2 h más. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el residuo de filtro se lavó con metanol/agua y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se codestiló repetidamente con tolueno y después se secó a alto vacío. Rendimiento: 6,63 g (al 56% del valor teórico, pureza al 44%).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 0,36$ min y $0,40$ min (isómeros cis/trans);
EM (IENpos): $m/z = 264$ [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 57A**

1-acetil-5-[4-(2-hidroxietil)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del

isómero racémico cis/trans]

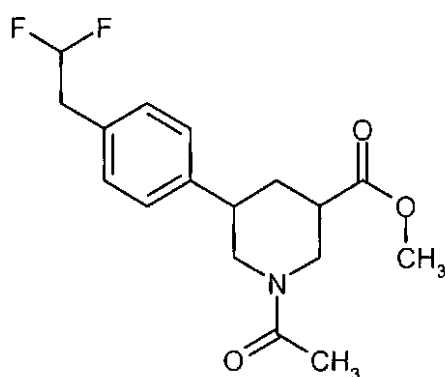


Una solución de 5,58 g (9,33 mmol, pureza al 44%) del compuesto del Ejemplo 56A en diclorometano (80 ml) se mezcló con 2,60 ml (1,89 g, 18,7 mmol) de trietilamina y después se enfrió a 0°C. A esta temperatura, se añadieron gota a gota 0,33 ml (0,37 g, 4,67 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron 0,13 ml más (0,15 g, 1,86 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla se agitó durante 1 h. Posteriormente, la solución de reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, 30:1 de diclorometano/metanol), y el producto en bruto obtenido se purificó una vez más por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 1,17 g (al 41% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,72$ min y $0,74$ min (isómeros cis/trans); EM (IENpos): $m/z = 306$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 58A

1-acetil-5-[4-(2,2-difluoroetil)fenil]piperidina-3-carboxilato de metilo [mezcla del isómero racémico cis/trans]



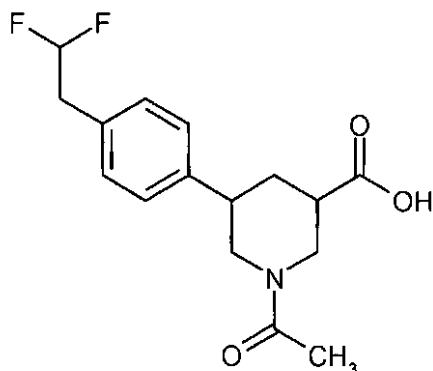
- Una solución de 631 mg (2,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A en diclorometano (20,8 ml) se mezcló con 1,45 ml (1,60 g, 20,5 mmol) de dimetilsulfóxido y 1,78 ml (1,32 g, 10,2 mmol) de *N,N*-diisopropilamina.
- 5 Posteriormente, se añadieron 1,30 g (8,18 mmol) de complejo de trióxido de azufre-piridina a -20°C y la mezcla se agitó durante una noche, en cuyo transcurso se calentó lentamente a TA. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Posteriormente, el
- 10 producto en bruto (778 mg) se cargó inicialmente en diclorometano (5,2 ml) y se mezcló gota a gota a TA con 0,50 ml (615 mg, 3,81 mmol) de trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST). La mezcla se agitó a TA durante 4 h y después la reacción se finalizó añadiendo cuidadosamente una solución acuosa 2 N de carbonato sódico. Después de la separación de la fase, la fase orgánica se
- 15 secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 120 mg (al 24% del valor teórico, pureza al 61%, mezcla aprox. 2:1 de isómero cis/trans)

CL-EM (Procedimiento 2B): T_r = 1,07 min y 1,09 min (isómeros cis/trans);

- 20 EM (IENpos): m/z = 326 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59A

Ácido 1-acetil-5-[4-(2,2-difluoroetil)fenil]piperidina-3-carboxílico [isómero racémico cis]

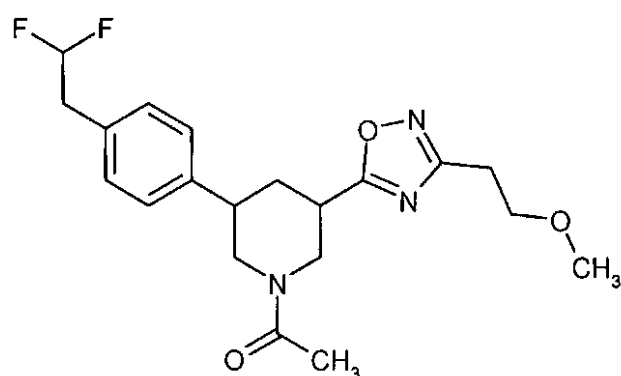


- 5 Se añadieron 410 mg (3,65 mmol) de *tert*-butóxido potásico a TA a una solución de 205 mg (0,365 mmol, pureza al 61%) del compuesto del Ejemplo 58A en metanol (6,9 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Durante el tratamiento, el metanol se retiró a presión reducida, el residuo se mezcló con agua y la mezcla se acidificó (pH 1) con una solución acuosa 1 N
- 10 de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 153 mg (al 67% del valor teórico, pureza al 50%).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,74$ min; EM (IENpos): $m/z = 312$ $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 60A**

1-{3-[4-(2,2-Difluoroetil)fenil]-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}-etanona [isómero racémico cis]



De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 153 mg (0,270 mmol, pureza al 50%) del compuesto del Ejemplo 59A y 41,3 mg (0,297 mmol, pureza al 85%) de *N*'-hidroxi-3-metoxipropanimidamida.

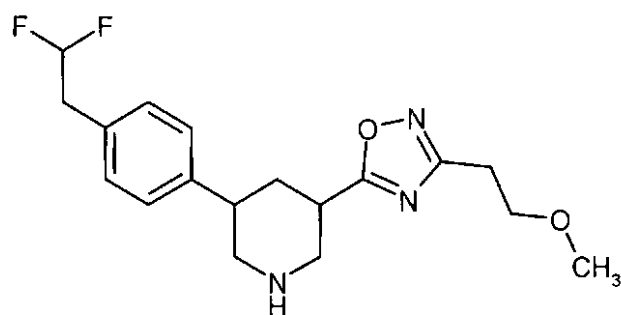
5 Rendimiento: 46,6 mg (al 32% del valor teórico, pureza al 72%).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,07$ min; EM (IENpos): $m/z = 394$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 61A

3-[4-(2,2-Difluoroetil)fenil]-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina

10 [isómero racémico cis]



Una solución de 45,0 mg (0,083 mmol, pureza al 72%) del compuesto del Ejemplo 60A en etanol (10,0 ml) se mezcló con 69 μ l (15 mg, 0,42 mmol) de ácido clorhídrico concentrado. Posteriormente, la mezcla se agitó a la

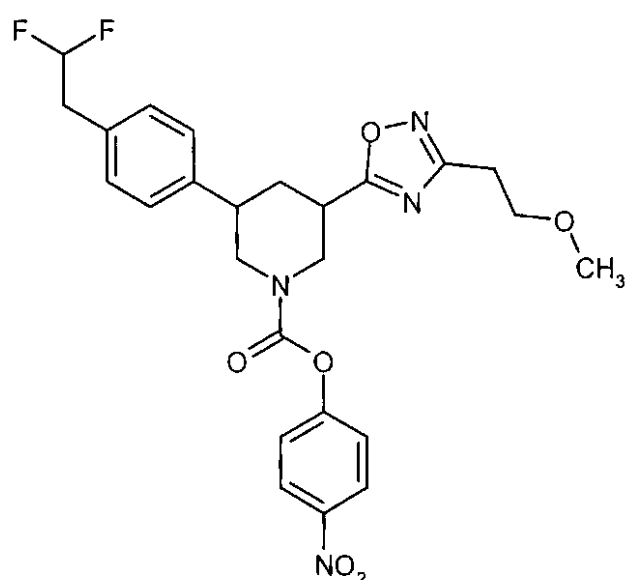
15 temperatura de reflujo durante 24 h, y la solución de reacción se diluyó con

agua y se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se alcalinizó y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 36,3 mg (al 87% del valor teórico, pureza al 70%).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,71$ min; EM (IENpos): $m/z = 352$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 62A

3-[4-(2,2-difluoroetil)fenil]-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo [isómero racémico cis]



10

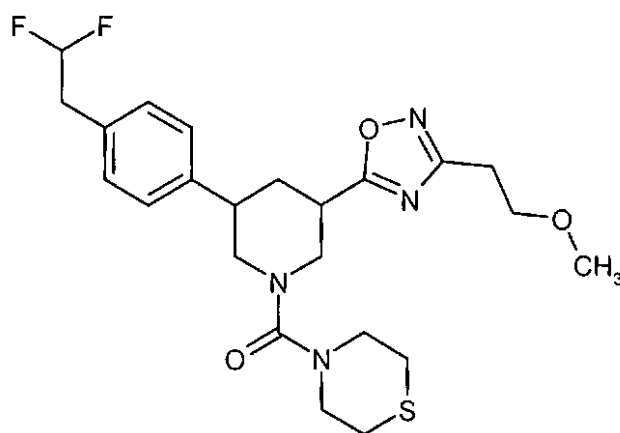
- Una solución de 36,3 mg (0,061 mmol, pureza al 70%) del compuesto del Ejemplo 61A en diclorometano (2,0 ml) se mezcló con 0,03 ml (21,6 mg, 0,21 mmol) de trietilamina y después se añadieron 12,3 mg (0,061 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h y
- 15 después la solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de

magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 56,2 mg (al 91% del valor teórico, pureza al 60%).

CL-EM (Procedimiento 4B): $T_r = 2,56$ min; EM (IENpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 63A**

{3-[4-(2,2-Difluoroetil)fenil]-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]

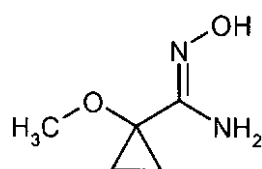


Una solución de 56,0 mg (0,065 mmol, pureza al 60%) del compuesto del Ejemplo 62A en 1-metil-2-pirrolidona (2,0 ml) se mezcló con 37,0 μ l (40,0 mg, 0,390 mmol) de tiomorfolina y 34,0 μ l (25,0 mg, 0,195 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y después se calentó en un microondas de modo simple (Emrys Optimizer) a 150°C durante 30 min. Durante el tratamiento, las soluciones de reacción se combinaron y se purificaron directamente por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 14,7 mg (al 47% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,09$ min; EM (IENpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 64A

N-Hidroxí-1-metoxiciclopropanocarboximidamida

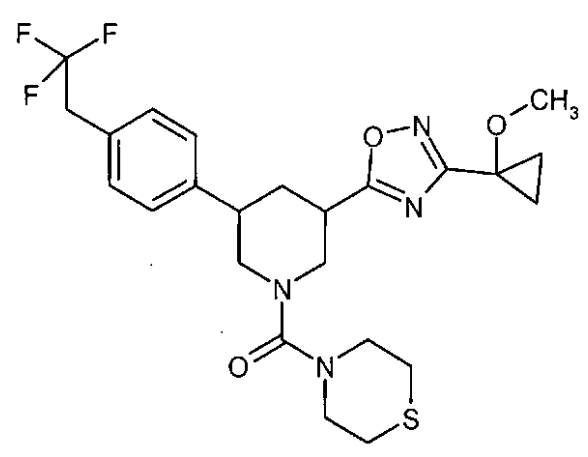


Se mezclaron 100 mg (1,03 mmol) de 1-metoxiciclopropanocarboxamida [L. N. Owen, H. M. Babatunde Somade, *J. Chem. Soc.* 1947, 1030-1034] en tetrahidrofurano (22,7 ml) con 1,51 g (6,08 mmol) de *N*-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (reactivo de Burgess) y después se agitó a 60°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se mezcló con diclorometano y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida (637 mg de producto en bruto). Se cargaron inicialmente 100 mg del producto en bruto en etanol (1,2 ml), se mezclaron con 107 mg (1,55 mmol) de hidroxilamonio cloruro y 0,17 ml (125 mg, 1,24 mg) de trietilamina y después se agitó a reflujo durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se mezcló con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Posteriormente, el residuo se agitó con acetato de etilo, las sales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Rendimiento: 32,3 mg (al 23% del valor teórico).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,09 (s a, 1H), 5,39 (s a, 2H), 3,15 (s, 3H), 0,81 (d, 4H).

20 **Ejemplo 65A**

{3-[3-(1-Metoxiciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



De acuerdo con el Procedimiento General 6A, se hicieron reaccionar 93,1 mg (0,224 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A y 32,0 mg (0,246 mmol) de *N*-hidroxi-1-metoxiciclopropanocarboximidamida del Ejemplo 64A.

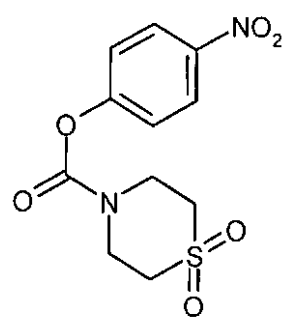
5 Rendimiento: 31,1 mg (al 27% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,22$ min; EM (IENpos): $m/z = 511$ $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,33$ (s, 4H), 3,94 (d, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 3,48-3,42 (m, 4H), 3,41-3,34 (m, 4H), 3,06-2,85 (m, 3H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,19-1,11 (m, 2H).

Ejemplo 66A

1,1-Dióxido de tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo



Se cargaron inicialmente 17,0 g (99,2 mmol) de 1,1-dióxido de clorhidrato de tiomorfolina en 100 ml de diclorometano y, mientras se enfriaba con un baño de hielo, se mezcló con 20,7 ml (15,1 g, 148,8 mmol) de trietilamina. Se añadieron en porciones 10,0 g (49,6 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos, se mezcló con agua y acetato de etilo y después se filtró. El residuo se secó a alto vacío. Rendimiento: 12,4 g (al 83% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,75$ min; EM (IENpos): $m/z = 301$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,34\text{-}8,28$ (m, 2H), $7,55\text{-}7,50$ (m, 2H), $4,01$ (s a, 2H), $3,87$ (s a, 2H), $3,37$ (s a, 2H), $3,28$ (s a, 2H).

Ejemplos de Trabajo

Procedimiento General 1: Formación de sulfóxido

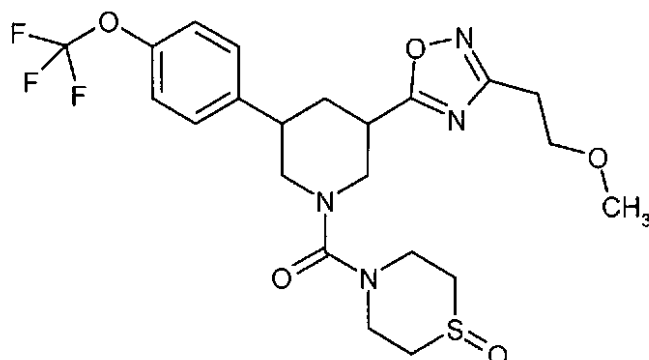
Una solución del tioéter apropiado (1,0 equiv.) en diclorometano (aprox. 20-40 ml/mmol) se mezcla a TA con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico al 50% (0,9-1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa.

Procedimiento General 2: Formación de sulfona

Una solución del tioéter apropiado (1,0 equiv.) en diclorometano (aprox. 20-40 ml/mmol) se mezcla a TA con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico al 50% (2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa.

Ejemplo 1

{3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



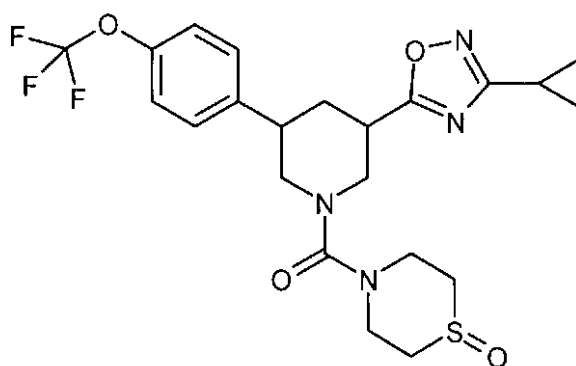
- 5 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hicieron reaccionar 100 mg (0,200 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A. Rendimiento: 90 mg (al 87% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,97$ min; EM (IENpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$;

- 10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,48$ (d, 2H), 7,33 (d, 3H), 3,99 (d, 1H), 3,69-3,66 (m, 3H), 3,65-3,58 (m, 4H), 3,57-3,48 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,09-2,88 (m, 7H), 2,75-2,66 (m, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 2

- 15 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



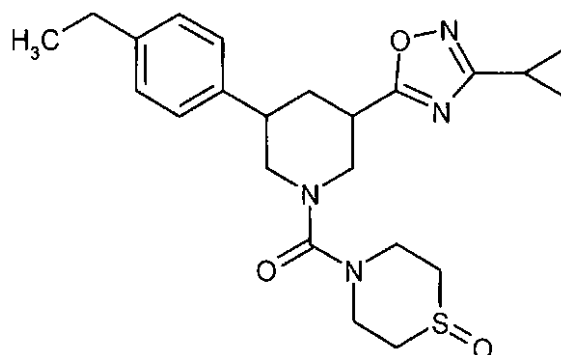
De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hicieron reaccionar 100 mg (0,207 mmol) del compuesto del Ejemplo 27A. Rendimiento: 95 mg (al 91% del valor teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,05$ min; EM (IENpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,67-3,48 (m, 5H), 3,05-2,85 (m, 5H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,28 (d, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,94 (c, 1H), 1,09-1,01 (m, 2H), 0,92-0,84 (m, 2H).

10 **Ejemplo 3**

[3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il](1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hicieron reaccionar 55

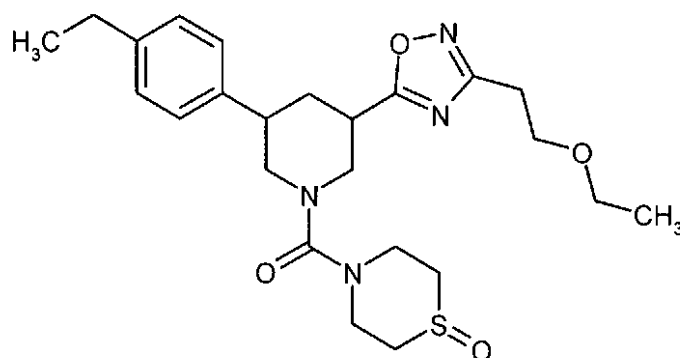
mg (0,130 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A. Rendimiento: 43 mg (al 75% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,06$ min; EM (IENpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$;

- 5 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,24$ (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 3,96 (d, 2H), 3,67-3,46 (m, 5H), 3,045-2,85 (m, 5H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,57 (c, 2H), 2,25 (d, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,91 (c, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 2H.)

Ejemplo 4

- 10 {3-[3-(2-Etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



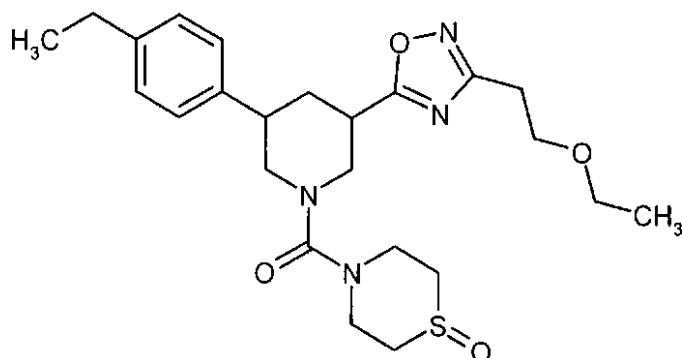
- De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hicieron reaccionar 50 mg (0,109 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A. Rendimiento: 17 mg (al 32% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,01$ min; EM (IENpos): $m/z = 475$ $[M+H]^+$;

- 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,67-3,47 (m, 4H), 3,43 (c, 1H), 3,07-2,89 (m, 3H), 2,75-2,66 (m, 3H), 2,57 (c, 3H), 1,95 (c, 1H), 1,24 (s a, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,07 (t, 3H).
- 20

Ejemplo 5

{3-[3-(2-Etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}{1-oxidotiomorfolin-4-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



- 5 La separación del enantiómero del racemato del Ejemplo 4 de acuerdo con el Procedimiento 6D dio 37,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 5 y 20,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 6.

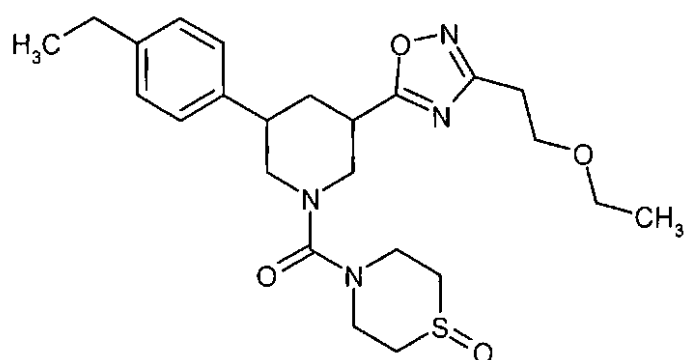
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,01$ min; EM (IENpos): $m/z = 475$ $[M+H]^+$;

- 10 HPLC (Procedimiento 1E): $T_r = 6,48$ min, al $>99,5\%$ de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,67-3,47 (m, 4H), 3,43 (c, 1H), 3,07-2,89 (m, 3H), 2,75-2,66 (m, 3H), 2,57 (c, 3H), 1,95 (c, 1H), 1,24 (s a, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 6

- 15 {3-[3-(2-Etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}{1-oxidotiomorfolin-4-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero del racemato del Ejemplo 4 de acuerdo con el Procedimiento 6D dio 37,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 5 y 20,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 6.

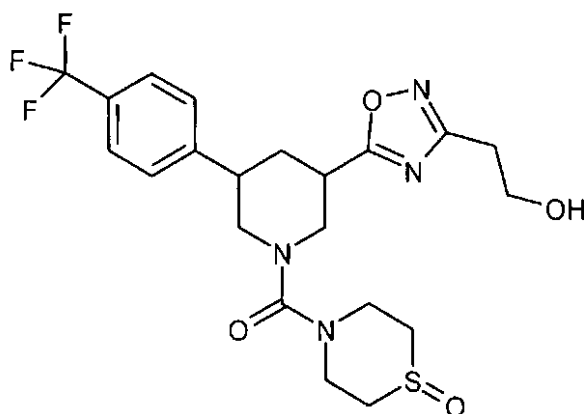
5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,01$ min; EM (IENpos): $m/z = 475$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 1E): $T_r = 7,27$ min, al $>99,5\%$ de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,67-3,47 (m, 4H), 3,43 (c, 1H), 3,07-2,89 (m, 3H), 2,75-2,66
10 (m, 3H), 2,57 (c, 3H), 1,95 (c, 1H), 1,24 (s a, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 7

{3-[3-(2-Hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hicieron reaccionar 80 mg (0,170 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A. Rendimiento: 77 mg (al 91% del valor teórico).

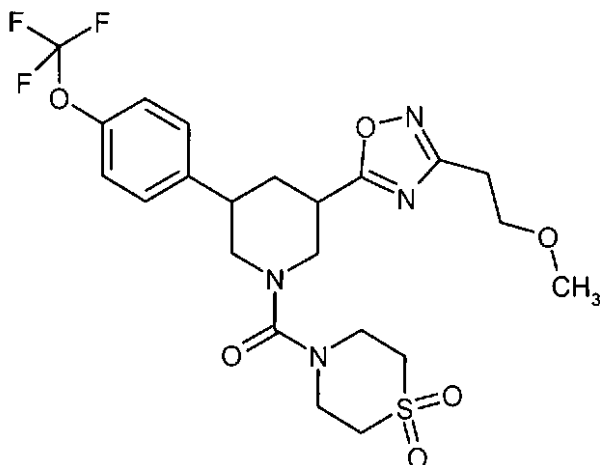
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,85$ min; EM (IENpos): $m/z = 487$

5 $[M+H]^+$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,77 (t, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,74 (c, 2 H), 3,68-3,59 (m, 3H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 3H), 2,98-2,86 (m 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 1,55 (c, 1H).

Ejemplo 8

10 (1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 150 mg (0,300 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A. La separación del enantiómero del racemato de acuerdo con el Procedimiento 1D dio 65,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 8 y 72,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 9.

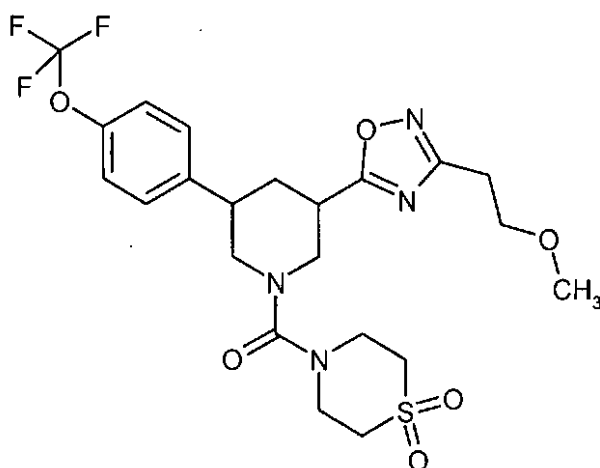
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,04$ min; EM (IENpos): $m/z = 533$
 $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 2E): $T_r = 15,64$ min, al $>99,5\%$ de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,48$ (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,03 (d,
 5 1H), 3,70-3,58 (m, 7H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 4H), 3,12-
 2,90 (m, 5H), 2,33 (d, 1 H), 1,97 (c, 1 H).

Ejemplo 9

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-
 (trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente
 10 puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 150
 mg (0,300 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A. La separación del
 enantiómero del racemato de acuerdo con el Procedimiento 1D dio 65,0 mg del
 15 compuesto del título del Ejemplo 8 y 72,0 mg del compuesto del título del
 Ejemplo 9.

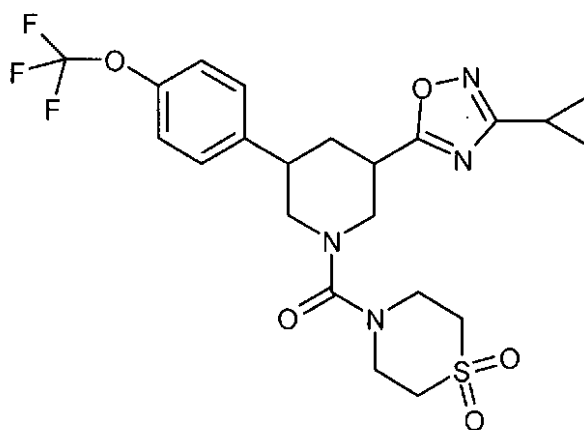
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,04$ min; EM (IENpos): $m/z = 533$
 $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 2E): T_r = 42,42 min, al >99,5% de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,03 (d, 1H), 3,70-3,58 (m, 7H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 4H), 3,12-2,90 (m, 5H), 2,33 (d, 1 H), 1,97 (c, 1 H).

5 Ejemplo 10

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



Se mezclaron 136 mg (0,281 mmol) de {3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis] (Ejemplo 27A) en diclorometano (11,6 ml) a TA con 243 mg (0,703 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico y después se agitó durante 30 min. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se recogió en acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa. La separación del enantiómero de 136 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio 61,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 10 y 59,6 mg del compuesto del título del Ejemplo 11.

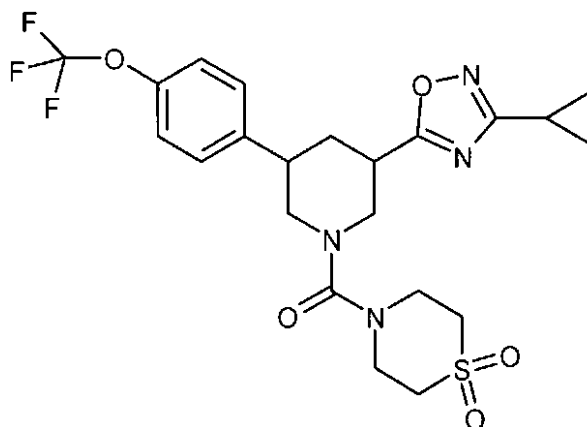
CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 515 $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 3E): $T_r = 4,26$ min, al $> 99,05\%$ de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,67-3,56 (m, 5H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 4H), 3,08-2,96 (m, 3H), 2,28 (d, 1 H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,94 (c, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 11

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



Se mezclaron 136 mg (0,281 mmol) de {3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis] (Ejemplo 27A) en diclorometano (11,6 ml) a TA con 243 mg (0,703 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico y después se agitó durante 30 min. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se recogió en acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa. La separación del enantiómero de 136 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio 61,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 10 y 59,6 mg del compuesto del título del Ejemplo 11.

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,12$ min; EM (IENpos): $m/z = 515$

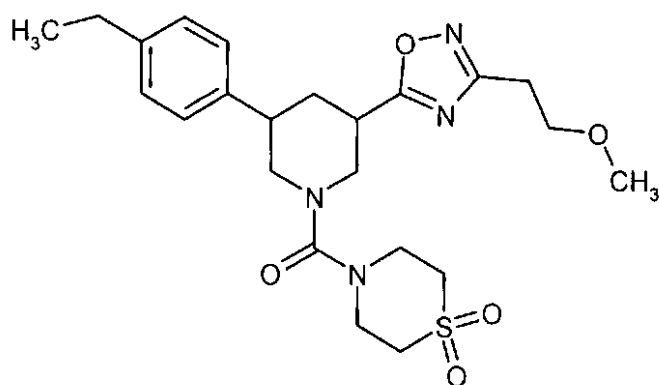
$[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 3E): $T_r = 5,68$ min, al >99,0% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,67-3,56 (m, 5H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 4H), 3,08-2,96 (m, 3H), 2,28 (d, 1 H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,94 (c, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 12

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-(4-etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



10

De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 77,0 mg (0,173 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A. La separación del enantiómero de 74,9 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 3D dio 36,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 12 y 35,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 13.

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,17$ min; EM (IENpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 4E): $T_r = 5,49$ min, al >99,0% de ee;

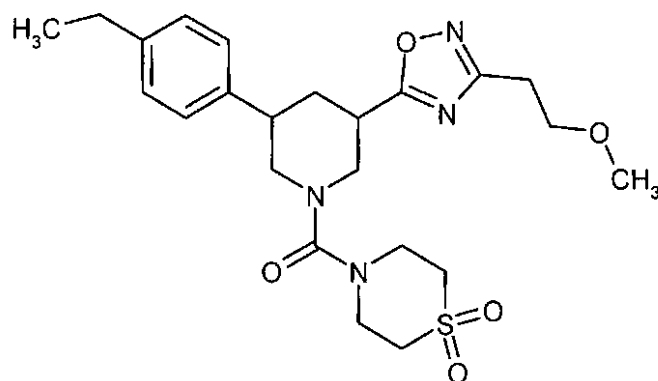
1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2 H), 7,17 (d, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,73-3,56 (m, 7 H), 3,46-3,35 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,06 (t,

20

1 H), 3,01-2,83 (m, 4 H), 2,58 (d, 3 H), 2,30 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H).

Ejemplo 13

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-(4-etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



5

De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 77,0 mg (0,173 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A. La separación del enantiómero de 74,9 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 3D dio 36,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 12 y 35,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 13.

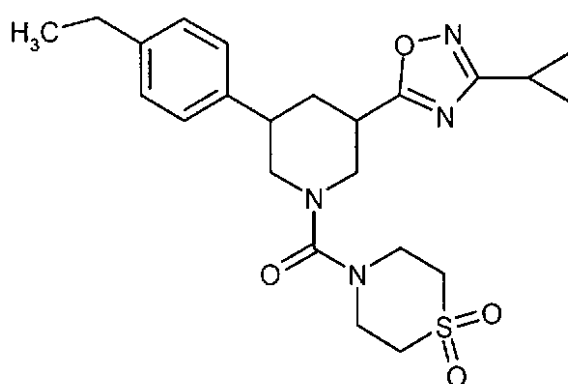
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,17$ min; EM (IENpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 4E): $T_r = 12,07$ min, al >99,0% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2 H), 7,17 (d, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,73-3,56 (m, 7 H), 3,46-3,35 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,06 (t, 1 H), 3,01-2,83 (m, 4 H), 2,58 (d, 3 H), 2,30 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H).

Ejemplo 14

[3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il](1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 55 mg (0,130 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A. La separación del enantiómero de 53,3 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 4D dio
 5 23,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 y 23,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 15.

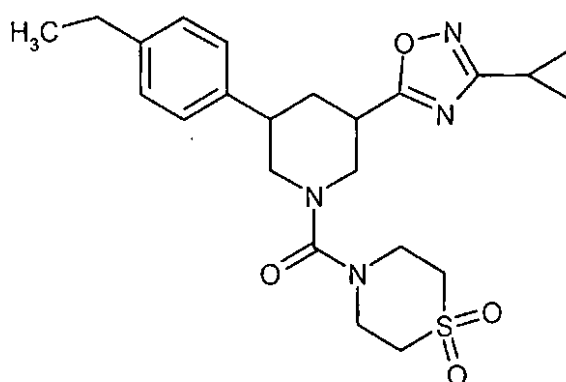
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,30$ min; EM (IENpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 5E): $T_r = 8,89$ min, al >99,0% de ee;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 3,99 (d, 1 H), 3,67-3,55 (m, 5 H), 3,39-3,32 (m, 1 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,07-2,91 (m, 2 H), 2,91-2,81 (m, 1 H), 2,62-2,55 (m, 2 H), 2,26 (d, 1 H), 2,16-2,08 (m, 1 H), 1,91 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H), 1,10-1,02 (m, 2 H), 0,92-0,85 (m, 2 H).

Ejemplo 15

15 [3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il](1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 55,5 mg (0,130 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A. La separación del enantiómero de 53,3 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 4D dio
 5 23,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 y 23,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 15.

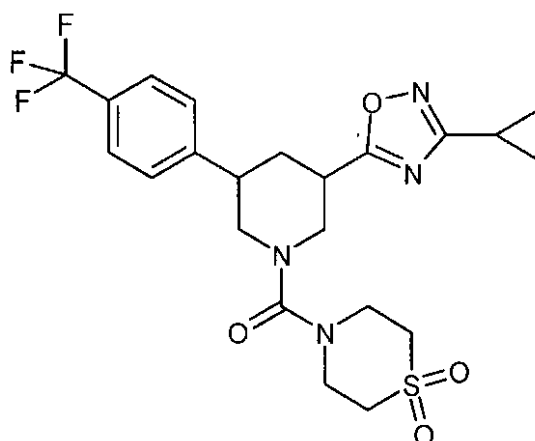
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,27$ min; EM (IENpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 5E): $T_r = 12,06$ min, al >99,0% de ee;

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 3,99 (d, 1 H), 3,67-3,55 (m, 5 H), 3,39-3,32 (m, 1 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,07-2,91 (m, 2 H), 2,91-2,81 (m, 1 H), 2,62-2,55 (m, 2 H), 2,26 (d, 1 H), 2,16-2,08 (m, 1 H), 1,91 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H), 1,10-1,02 (m, 2 H), 0,92-0,85 (m, 2 H).

Ejemplo 16

15 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 269 mg (0,578 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A. La separación del enantiómero de 292 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 1D dio
 5 57,8 mg del compuesto del título del Ejemplo 16 y 99,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 17.

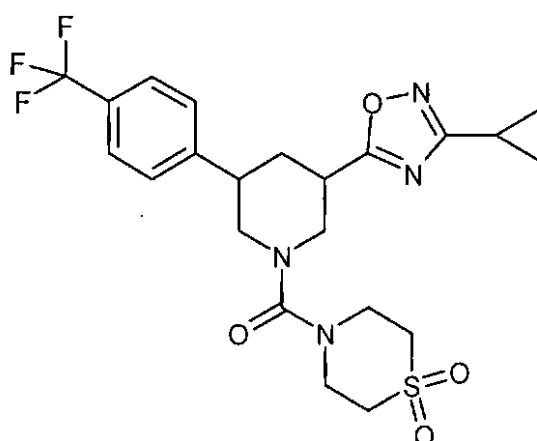
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,26$ min; EM (IENpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 1E): $T_r = 10,53$ min, al $>99,0\%$ de ee;

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,67 (d, 1 H), 3,61 (s a, 4 H), 3,44-3,33 (m, 1 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,12-2,98 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 2,11 (dt, 1 H), 1,98 (c, 1 H), 1,12-1,00 (m, 2 H), 0,95-0,84 (m, 2 H).

Ejemplo 17

15 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}{1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 269 mg (0,578 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A. La separación del enantiómero de 292 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 1D dio
5 57,8 mg del compuesto del título del Ejemplo 16 y 99,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 17.

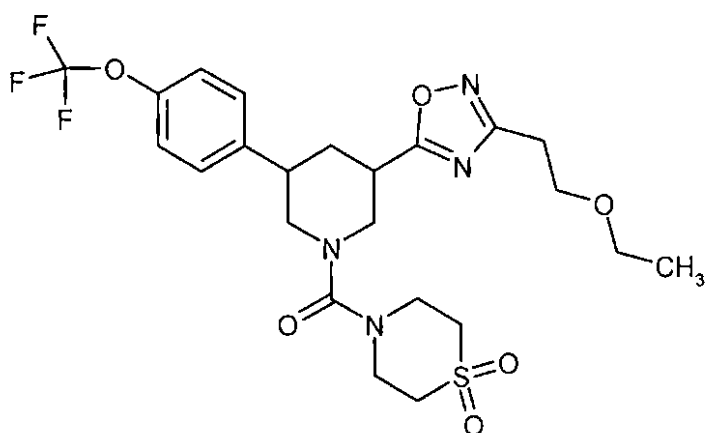
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,26$ min; EM (IENpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 1E): $T_r = 16,04$ min, al >99,0% de ee;

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,67 (d, 1 H), 3,61 (s a, 4 H), 3,44-3,33 (m, 1 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,12-2,98 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 2,11 (dt, 1 H), 1,98 (c, 1 H), 1,12-1,00 (m, 2 H), 0,95-0,84 (m, 2 H).

Ejemplo 18

15 (1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(2-etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 317 mg (0,616 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A. La separación del enantiómero de 294 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio

5 132 mg del compuesto del título del Ejemplo 18 y 129 mg del compuesto del título del Ejemplo 19.

CL-EM (Procedimiento 6B): T_r = 2,34 min; EM (IENpos): m/z = 547 $[M+H]^+$;

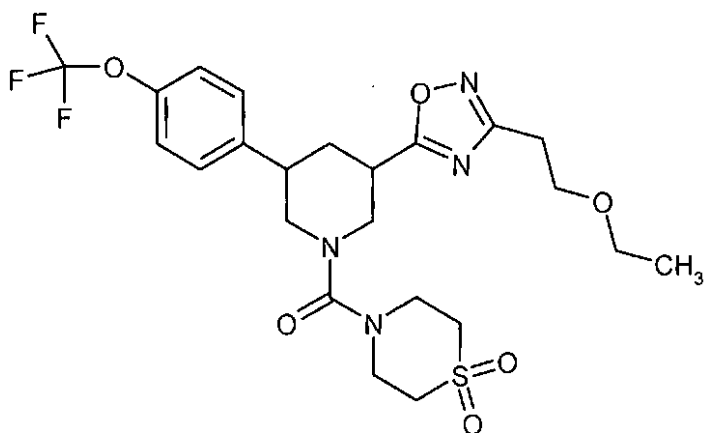
HPLC (Procedimiento 3E): T_r = 4,60 min, al >99,0% de ee;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,48 (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,71 (t, 2 H), 3,68-3,56 (m, 5 H), 3,43 (c, 3 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,07 (t, 1 H), 3,01 (d, 2 H), 2,93 (t, 2 H), 2,32 (d, 1 H), 2,05-1,91 (m, 1 H), 1,07 (t, 3 H).

Ejemplo 19

(1,1-Dioxidotiormofolin-4-il){3-[3-(2-etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]

15



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 317 mg (0,616 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A. La separación del enantiómero de 294 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio

5 132 mg del compuesto del título del Ejemplo 18 y 129 mg del compuesto del título del Ejemplo 19.

CL-EM (Procedimiento 6B): T_r = 2,34 min; EM (IENpos): m/z = 547 $[M+H]^+$;

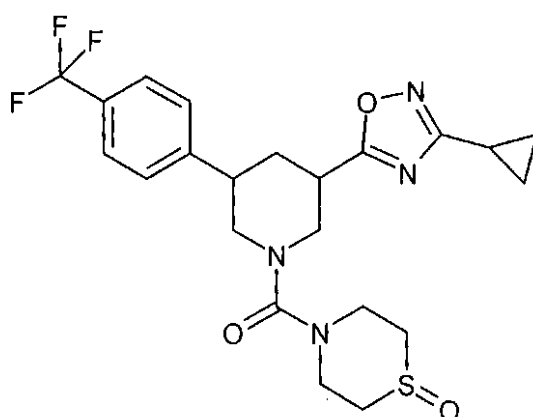
HPLC (Procedimiento 3E): T_r = 11,53 min, al >99,0% de ee;

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,48 (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,71 (t, 2 H), 3,68-3,56 (m, 5 H), 3,43 (c, 3 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,07 (t, 1 H), 3,01 (d, 2 H), 2,93 (t, 2 H), 2,32 (d, 1 H), 2,05-1,91 (m, 1 H), 1,07 (t, 3 H).

Ejemplo 20

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}{1-oxidotio-morfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]

15

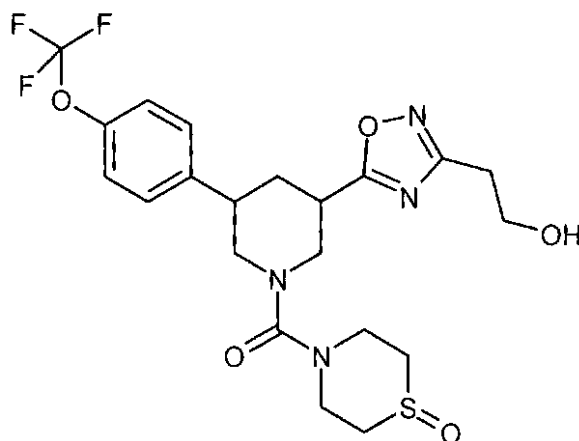


De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (0,107 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A. Rendimiento: 4,3 mg al (al 8% del valor teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,05$ min; EM (IENpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

{3-[3-(2-Hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il)-(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



10

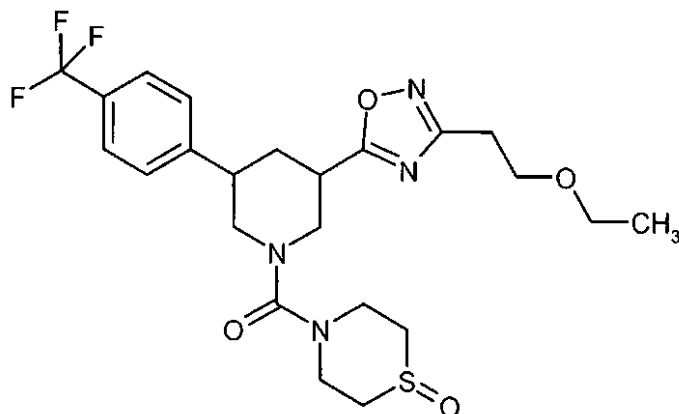
De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hicieron reaccionar 100,0 mg (0,206 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A. Rendimiento: 105,2

mg (al 99% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,89$ min; EM (IENpos): $m/z = 503$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

- 5 {3-[3-(2-Etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]

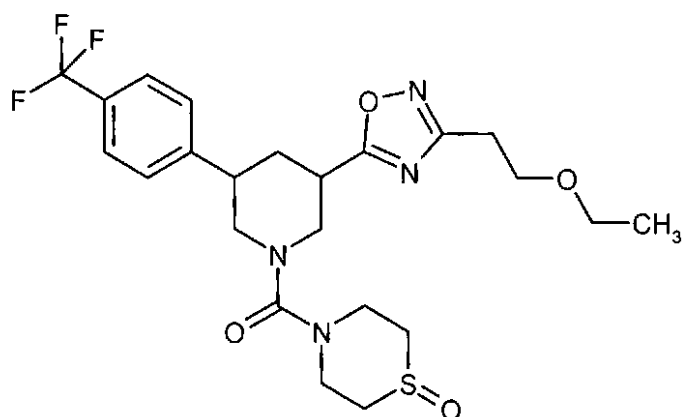


De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hicieron reaccionar 50,0 mg (0,100 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A. Rendimiento: 50,2 mg (al
10 92% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,02$ min; EM (IENpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$;

Ejemplo 23

- {3-[3-(2-Etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(1-
15 oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero de 50,2 mg del racemato del Ejemplo 22 de acuerdo con el Procedimiento 1D dio 25,5 mg del compuesto del título del Ejemplo 23 y 22,4 mg del compuesto del título del Ejemplo 24.

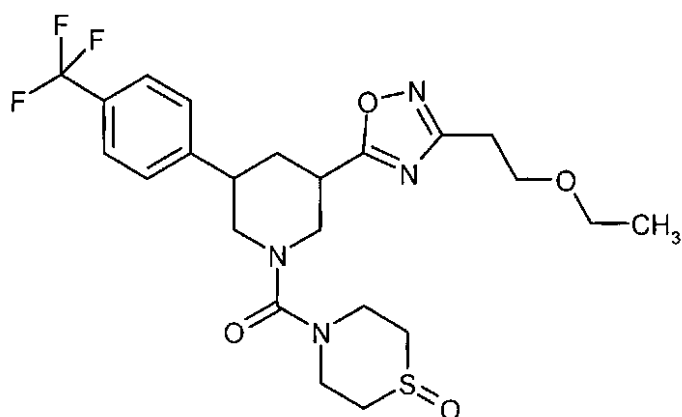
5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,14$ min; EM (IENpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 2E): $T_r = 7,51$ min, al >99,0% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,71 (t, 2 H), 3,63 (d, 3 H), 3,57-3,48 (m, 2 H), 3,43 (c, 3 H), 3,14-3,00 (m, 3 H), 2,93 (t, 4 H), 2,77-2,65 (m, 2 H), 2,35 (d, 1 H), 2,10-1,95 (m, 1 H), 1,06 (m, 3 H).

Ejemplo 24

{3-[3-(2-Etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero de 50,2 mg del racemato del Ejemplo 22 de acuerdo con el Procedimiento 1D dio 25,5 mg del compuesto del título del Ejemplo 23 y 22,4 mg del compuesto del título del Ejemplo 24.

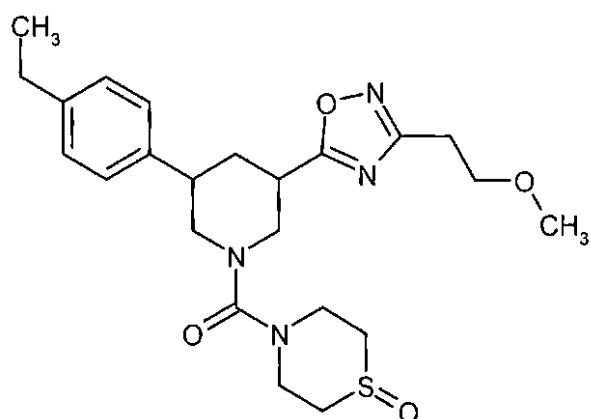
5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,14$ min; EM (IENpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 2E): $T_r = 13,93$ min, al $>99,0\%$ de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,71 (t, 2 H), 3,63 (d, 3 H), 3,57-3,48 (m, 2 H), 3,43 (c, 3 H), 3,14-3,00 (m, 3
10 H), 2,93 (t, 4 H), 2,77-2,65 (m, 2 H), 2,35 (d, 1 H), 2,10-1,95 (m, 1 H), 1,06 (m, 3 H).

Ejemplo 25

{3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}{1-oxidotio-
morfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hicieron reaccionar 77,0 mg (0,173 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A. Rendimiento: 63,2 mg (al 79% del valor teórico).

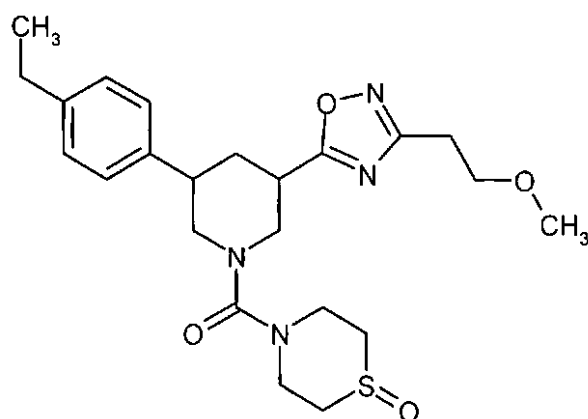
5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,97$ min; EM (IENpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 3,99 (d, 1 H), 3,72-3,46 (m, 7 H), 3,46-3,34 (m, 2 H), 3,09-2,98 (m, 1 H), 2,97-2,83 (m, 6 H), 2,65 (s a, 1 H), 2,76-2,64 (m, 2 H), 2,58 (d, 3 H), 2,30 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H),

10 1,16 (t, 3 H); un protón oculto.

Ejemplo 26

{3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}{1-oxidotio-
morfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero de 63,2 mg del racemato del Ejemplo 25 de acuerdo con el Procedimiento 6D dio 17,8 mg del compuesto del título del Ejemplo 26 y 18,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 27.

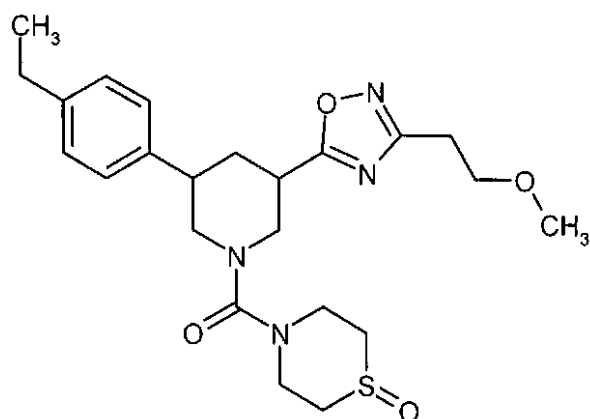
5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,97$ min; EM (IENpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 2E): $T_r = 6,48$ min, al $>99,0\%$ de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,23$ (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 3,99 (d, 1 H), 3,72-3,46 (m, 7 H), 3,46-3,34 (m, 2 H), 3,09-2,98 (m, 1 H), 2,97-2,83 (m, 6
10 H), 2,65 (s a, 1 H), 2,76-2,64 (m, 2 H), 2,58 (d, 3 H), 2,30 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H); un protón oculto.

Ejemplo 27

{3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}{1-oxidotio-
morfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero de 63,2 mg del racemato del Ejemplo 25 de acuerdo con el Procedimiento 6D dio 17,8 mg del compuesto del título del Ejemplo 26 y 18,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 27.

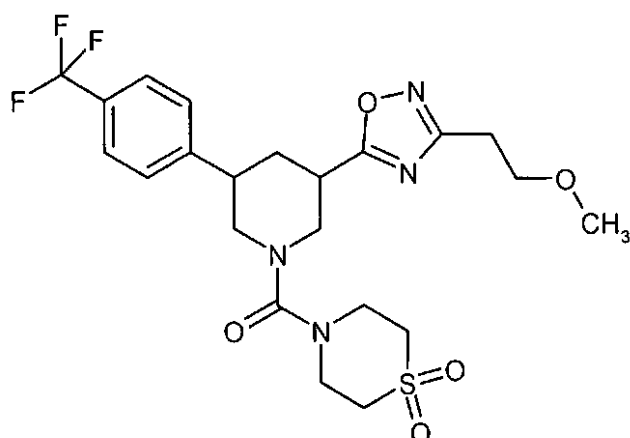
5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,97$ min; EM (IENpos): $m/z = 461$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 2E): $T_r = 7,97$ min, al $>99,0\%$ de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 3,99 (d, 1 H), 3,72-3,46 (m, 7 H), 3,46-3,34 (m, 2 H), 3,09-2,98 (m, 1 H), 2,97-2,83 (m, 6
10 H), 2,65 (s a, 1 H), 2,76-2,64 (m, 2 H), 2,58 (d, 3 H), 2,30 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H); un protón oculto.

Ejemplo 28

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente
15 puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 269 mg (0,556 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A. La separación del enantiómero del racemato de acuerdo con el Procedimiento 5D dio 126 mg del compuesto del título del Ejemplo 28 y 122 mg del compuesto del título del Ejemplo 29.

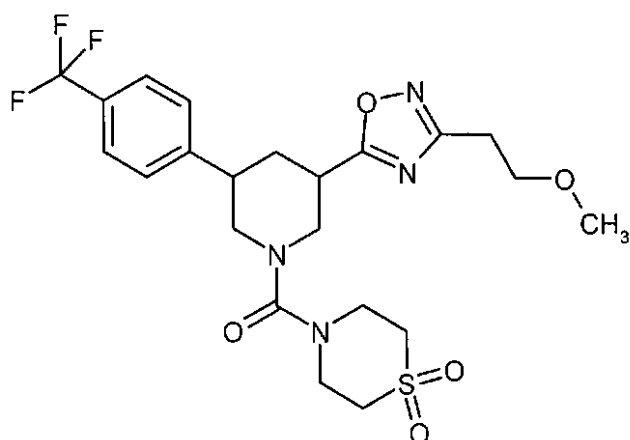
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_r = 2,18$ min; EM (IENpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 2E): $T_r = 4,98$ min, al >99,0% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,68 (t, 3 H), 3,62 (s a, 4 H), 3,49-3,38 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,18 (s a, 4 H), 3,14-3,02 (m, 3 H), 2,94 (t, 2 H), 2,35 (d, 1 H), 2,02 (d, 1 H).

Ejemplo 29

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 269 mg (0,556 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A. La separación del enantiómero del racemato de acuerdo con el Procedimiento 5D dio 126 mg del compuesto del título del Ejemplo 28 y 122 mg del compuesto del título del Ejemplo 29.

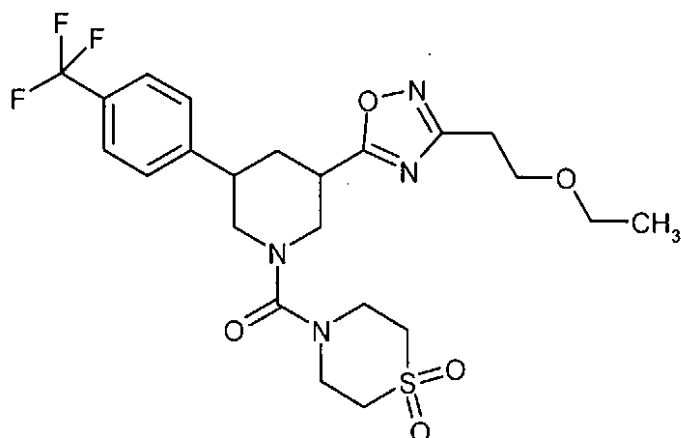
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_r = 2,18$ min; EM (IENpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 2E): $T_r = 15,96$ min, al $>99,0\%$ de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,68 (t, 3 H), 3,62 (s a, 4 H), 3,49-3,38 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,18 (s a, 4 H), 3,14-3,02 (m, 3 H), 2,94 (t, 2 H), 2,35 (d, 1 H), 2,02 (d, 1 H).

Ejemplo 30

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(2-etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 259 mg (0,519 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A. La separación del enantiómero de 252 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio
 5 104 mg del compuesto del título del Ejemplo 30 y 91,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 31.

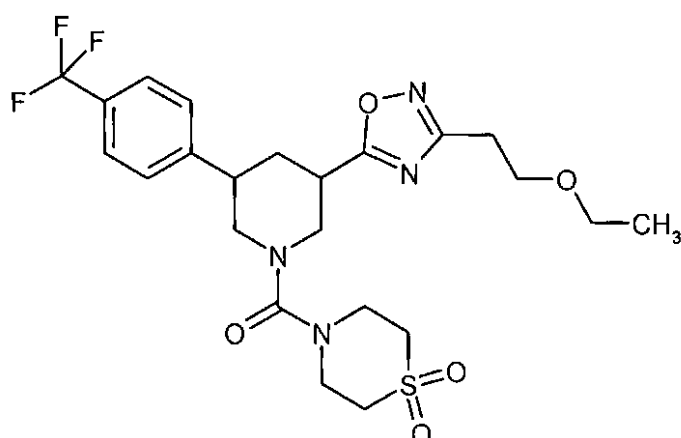
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_r = 2,29$ min; EM (IENpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 3E): $T_r = 4,92$ min, al >99,0% de ee;

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,75-3,68 (m, 3 H), 3,62 (s a, 4 H), 3,43 (c, 3 H), 3,18 (s a, 4 H), 3,14-3,01 (m, 3 H), 2,93 (t, 2 H), 2,35 (d, 1 H), 2,12-1,95 (m, 1 H), 1,07 (t, 3 H).

Ejemplo 31

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(2-etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]
 15



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 259 mg (0,519 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A. La separación del enantiómero de 252 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio
 5 104 mg del compuesto del título del Ejemplo 30 y 91,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 31.

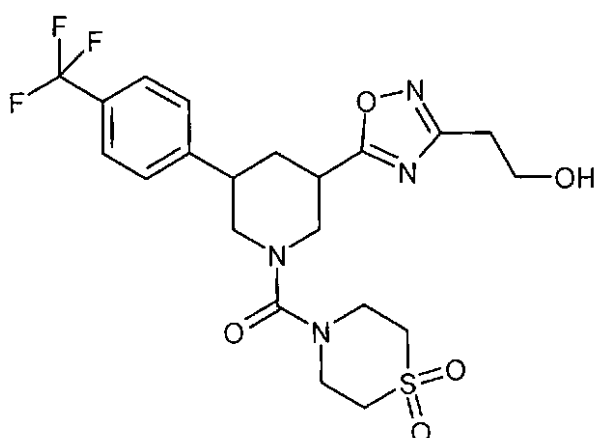
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_r = 2,29$ min; EM (IENpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 3E): $T_r = 13,63$ min, al $>99,0\%$ de ee;

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,75-3,68 (m, 3 H), 3,62 (s a, 4 H), 3,43 (c, 3 H), 3,18 (s a, 4 H), 3,14-3,01 (m, 3 H), 2,93 (t, 2 H), 2,35 (d, 1 H), 2,12-1,95 (m, 1 H), 1,07 (t, 3 H).

Ejemplo 32

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente
 15 puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 100 mg (0,213 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A. La separación del enantiómero de 97,4 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio
 5 33,9 mg del compuesto del título del Ejemplo 32 y 35,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 33.

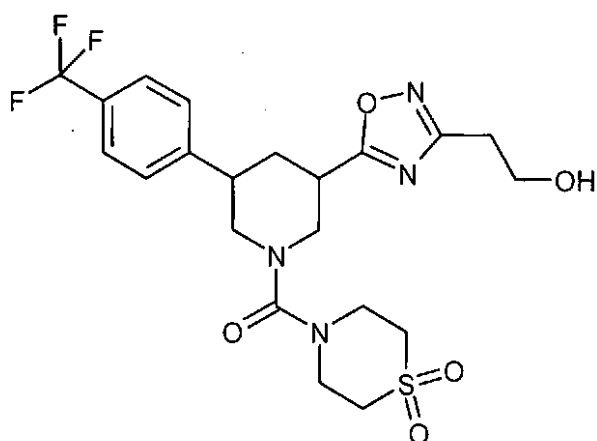
CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 0,91 min; EM (IENpos): m/z = 503 $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 3E): T_r = 4,75 min, al >99,0% de ee;

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,71 (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,77 (t, 1 H), 4,03 (d, 1 H), 3,74 (c, 2 H), 3,68 (d, 1 H), 3,62 (s a, 4 H), 3,47-3,37 (m, 1 H), 3,18 (s a, 4 H), 3,13-3,00 (m, 3 H), 2,82 (t, 2-H), 2,35 (d, 1 H), 2,10-1,94 (m, 1 H).

Ejemplo 33

15 (1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 100 mg (0,213 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A. La separación del enantiómero de 97,4 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio
 5 33,9 mg del compuesto del título del Ejemplo 32 y 35,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 33.

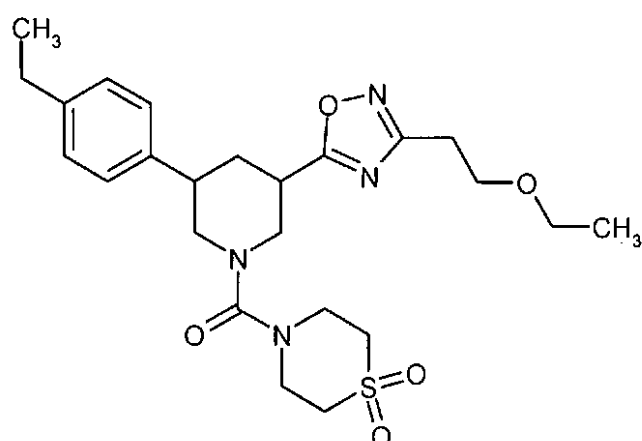
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,91$ min; EM (IENpos): $m/z = 503$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 3E): $T_r = 8,97$ min, al $>99,0\%$ de ee;

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,77 (t, 1 H), 4,03 (d, 1 H), 3,74 (c, 2 H), 3,68 (d, 1 H), 3,62 (s a, 4 H), 3,47-3,37 (m, 1 H), 3,18 (s a, 4 H), 3,13-3,00 (m, 3 H), 2,82 (t, 2-H), 2,35 (d, 1 H), 2,10-1,94 (m, 1 H).

Ejemplo 34

15 (1,1-Dioxidotiormorfolin-4-il){3-[3-(2-etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 303 mg (0,661 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A. La separación del enantiómero de 297 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio
 5 139 mg del compuesto del título del Ejemplo 34 y 117 mg del compuesto del título del Ejemplo 35.

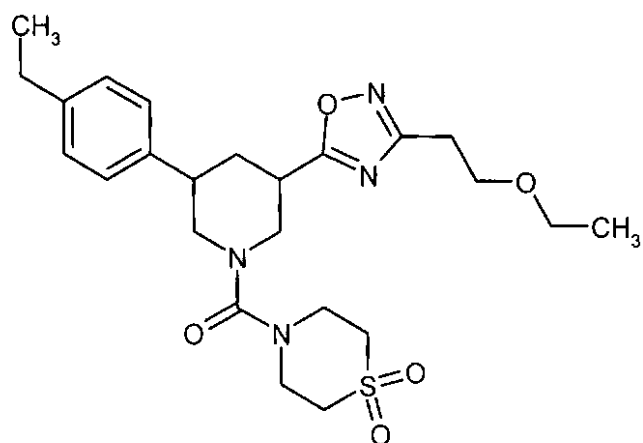
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,24$ min; EM (IENpos): $m/z = 491$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 3E): $T_r = 4,81$ min, al >99,0% de ee;

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,24$ (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,71 (t, 2 H), 3,67- 3,57 (m, 5 H), 3,49-3,35 (m, 3 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,06 (t, 1 H), 2,98-2,86 (m, 3 H), 2,62-2,55 (m, 3 H), 2,30 (d, 2 H), 1,95 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H), 1,07 (t, 3 H).

Ejemplo 35

15 (1,1-Dioxido-2-morfolin-4-il){3-[3-(2-etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



De acuerdo con el Procedimiento General 2, se hicieron reaccionar 303 mg (0,661 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A. La separación del enantiómero de 297 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio
 5 139 mg del compuesto del título del Ejemplo 34 y 117 mg del compuesto del título del Ejemplo 35.

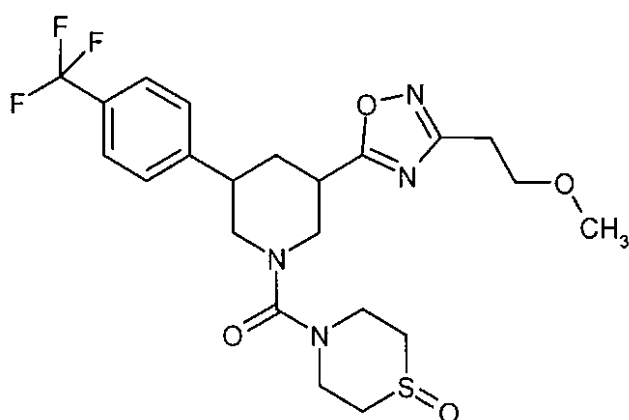
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,24$ min; EM (IENpos): $m/z = 491$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 3E): $T_r = 6,80$ min, al >99,0% de ee;

10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,24$ (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,71 (t, 2 H), 3,67- 3,57 (m, 5 H), 3,49-3,35 (m, 3 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,06 (t, 1 H), 2,98-2,86 (m, 3 H), 2,62-2,55 (m, 3 H), 2,30 (d, 2 H), 1,95 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H), 1,07 (t, 3 H).

Ejemplo 36

15 {3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}{1-oxidotiomorfolin-4-il}metanona [isómero racémico cis]



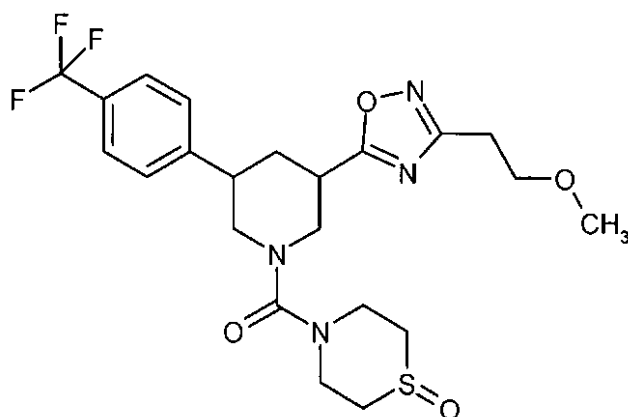
De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hicieron reaccionar 196 mg (0,405 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A. Rendimiento: 194 mg (al 96% del valor teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,08$ min; EM (IENpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,73-3,58 (m, 5 H), 3,57-3,48 (m, 2 H), 3,48-3,39 (m, 1 H), 3,13-2,99 (m, 3 H), 2,97-2,84 (m, 4 H), 2,77-2,65 (m, 2 H), 2,35 (d, 1 H), 2,03 (c, 1 H).

10 **Ejemplo 37**

{3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero de 194 mg del racemato del Ejemplo 36 de acuerdo con el Procedimiento 1D dio 81,1 mg del compuesto del título del Ejemplo 37 y 78,5 mg del compuesto del título del Ejemplo 38.

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,08$ min; EM (IENpos): $m/z = 501$

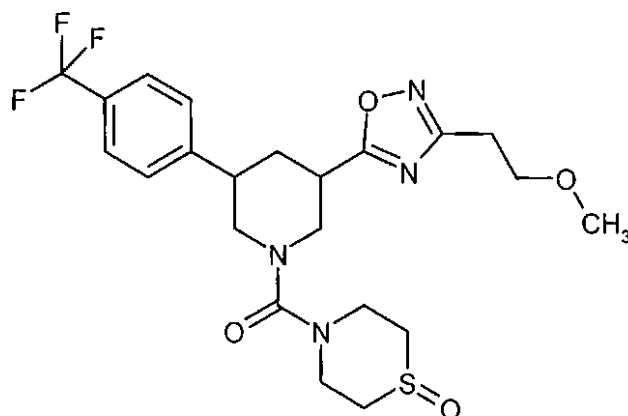
5 $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 1E): $T_r = 8,45$ min, al >99,0% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,73-3,58 (m, 5 H), 3,57-3,48 (m, 2 H), 3,48-3,39 (m, 1 H), 3,13-2,99 (m, 3 H), 2,97-2,84 (m, 4 H), 2,77-2,65 (m, 2 H), 2,35 (d, 1 H), 2,03 (c, 1 H).

10 **Ejemplo 38**

{3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}{1-oxidotiomorfolin-4-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



15 La separación del enantiómero de 194 mg del racemato del Ejemplo 36 de acuerdo con el Procedimiento 1D dio 81,1 mg del compuesto del título del Ejemplo 37 y 78,5 mg del compuesto del título del Ejemplo 38.

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,08$ min; EM (IENpos): $m/z = 501$

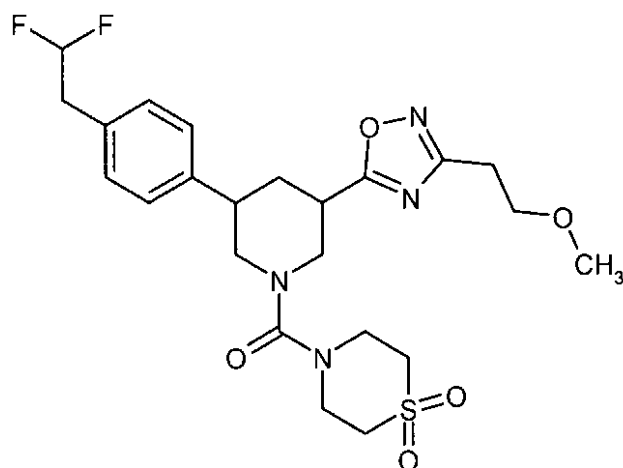
$[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 1E): $T_r = 18,94$ min, al >99,0% de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,70 (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,73-3,58 (m, 5 H), 3,57-3,48 (m, 2 H), 3,48-3,39 (m, 1 H), 3,13-2,99 (m, 3 H), 2,97-2,84 (m, 4 H), 2,77-2,65 (m, 2 H), 2,35 (d, 1 H), 2,03 (c, 1 H).

Ejemplo 39

- 5 {3-[4-(2,2-Difluoroetil)fenil]-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]

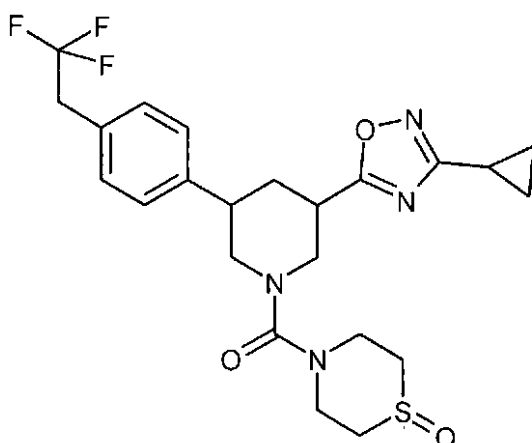


- Se hicieron reaccionar 14,7 mg (0,031 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A de acuerdo con el Procedimiento General 2 con 26,3 mg (0,076 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 9,5 mg (al 60% del valor teórico).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,33 (d, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 6,23 (tt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,71-3,56 (m, 7H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,13 (m, 5H), 3,12-2,87 (m, 6H), 2,31 (d, 1H), 1,97 (c, 1H).

Ejemplo 40

- 15 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]

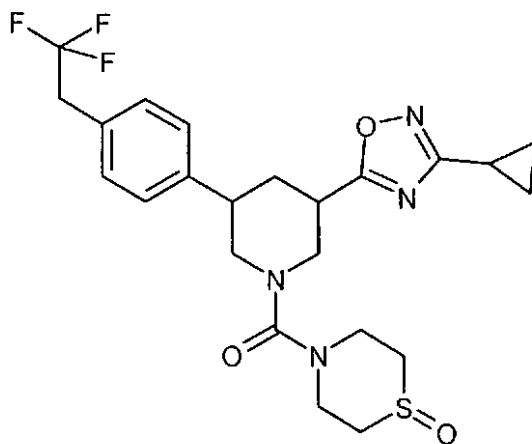


Se hicieron reaccionar 78,0 mg (0,162 mmol) del compuesto del Ejemplo 46A de acuerdo con el Procedimiento General 1 con 50,4 mg (0,146 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 76,2 mg (al 88% del valor teórico).

5 CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 497 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiormofolin-4-il)metanona [isómero *cis* enantioméricamente puro]



10

La separación del enantiómero de 76,2 mg del racemato del Ejemplo 40 de acuerdo con el Procedimiento 7D dio 29,1 mg del compuesto del título del

Ejemplo 41 (Enantiómero 1) y 28,9 mg del compuesto del título del Ejemplo 42 (Enantiómero 2).

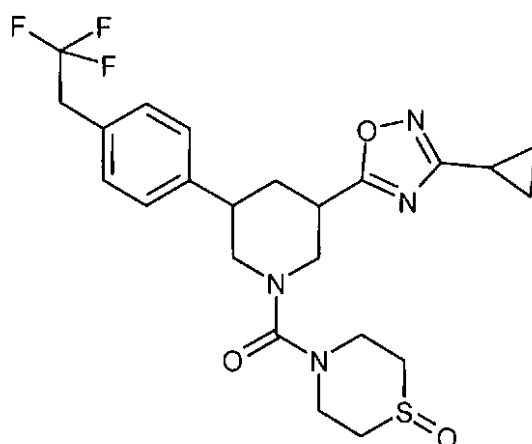
CL-EM (Procedimiento 7B): $T_r = 2,18$ min; EM (IENpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$;

5 HPLC (Procedimiento 6E): $T_r = 13,2$ min, al >99,0% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,37-7,29$ (m, 4H), 3,96 (d, 1H), 3,68-3,47 (m, 7H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 5H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,28 (d, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,92-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 42

10 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero de 76,2 mg del racemato del Ejemplo 40 de acuerdo con el Procedimiento 7D dio 29,1 mg del compuesto del título del Ejemplo 41 (Enantiómero 1) y 28,9 mg del compuesto del título del Ejemplo 42 (Enantiómero 2).

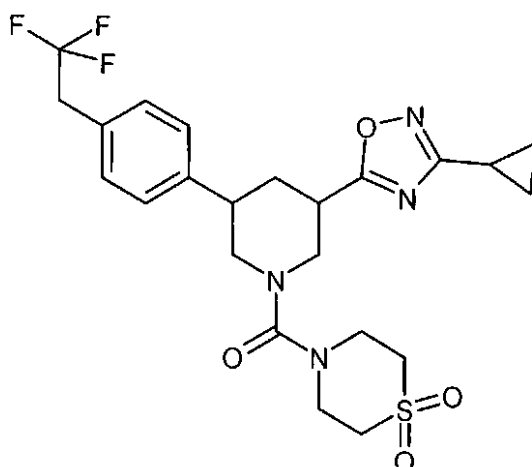
CL-EM (Procedimiento 7B): $T_r = 2,18$ min; EM (IENpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 6E): $T_r = 16,4$ min, al >99,0% de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,37-7,29 (m, 4H), 3,96 (d, 1H), 3,68-3,47 (m, 7H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 5H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,28 (d, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,92-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 43

- 5 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]

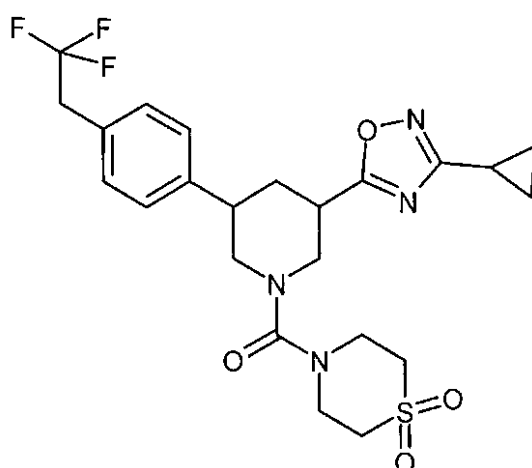


- Se hicieron reaccionar 78,0 mg (0,162 mmol) del compuesto del Ejemplo 46A de acuerdo con el Procedimiento General 2 con 140 mg (0,146 mmol) de
10 ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 87,5 mg (al 100% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): T_r = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 44

- {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-
15 il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero de 87,5 mg del racemato del Ejemplo 43 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 29,1 mg del compuesto del título del Ejemplo 44 (Enantiómero 1) y 30,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 45 (Enantiómero 2).

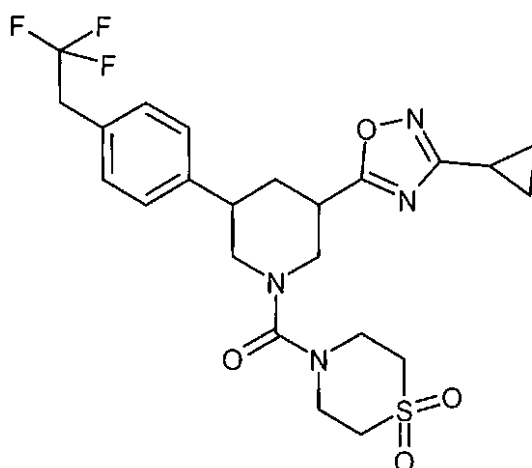
CL-EM (Procedimiento 7B): $T_r = 2,34$ min; EM (IENpos): $m/z = 513$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 7E): $T_r = 9,86$ min, al 99,0% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,37-7,29$ (m, 4H), 4,00 (d, 1H), 3,67-3,56 (m, 7H), 3,17 (s a, 4H), 3,07-2,87 (m, 3H), 2,28 (d, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,09-1,02 (m, 2H), 0,92-0,85 (m, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 45

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}{1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero de 87,5 mg del racemato del Ejemplo 43 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 29,1 mg del compuesto del título del Ejemplo 44 (Enantiómero 1) y 30,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 45 (Enantiómero 2).

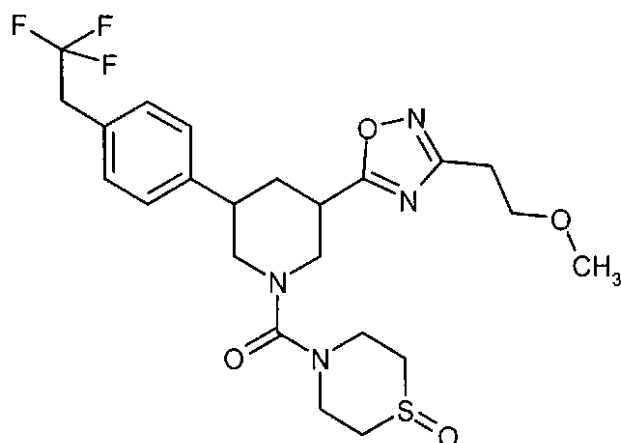
CL-EM (Procedimiento 7B): T_r = 2,34 min; EM (IENpos): m/z = 513 $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 7E): T_r = 10,9 min, al 97,5% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,37-7,29 (m, 4H), 4,00 (d, 1H), 3,67-3,56 (m, 7H), 3,17 (s a, 4H), 3,07-2,87 (m, 3H), 2,28 (d, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,09-1,02 (m, 2H), 0,92-0,85 (m, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 46

{3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



Se hicieron reaccionar 113 mg (0,227 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A de acuerdo con el Procedimiento General 1 con 70,4 mg (0,204 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación del enantiómero de 108 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 9D dio 37,1 mg del compuesto del título del Ejemplo 46 (Enantiómero 1) y 41,8 mg del compuesto del título del Ejemplo 47 (Enantiómero 2).

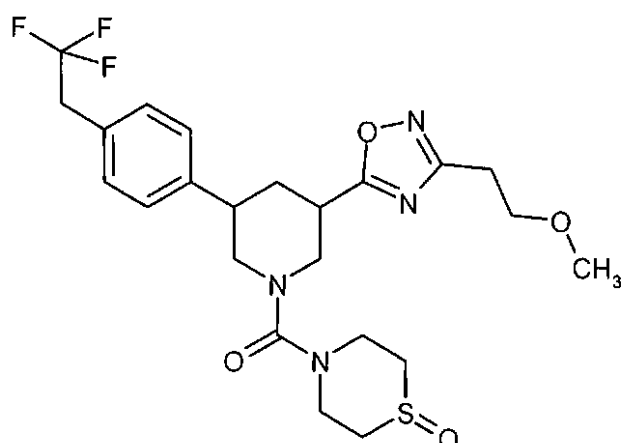
CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 0,96 min; EM (IENpos): m/z = 515 $[M+H]^+$;

10 HPLC (Procedimiento 8E): T_r = 5,48 min, al >99,0% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,38-7,29 (m, 4H), 4,00 (d, 1H), 3,72-3,48 (m, 9H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,10-2,85 (m, 7H), 2,76-2,65 (m, 3H), 2,32 (d, 1H), 1,98 (c, 1H).

Ejemplo 47

15 {3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



Se hicieron reaccionar 113 mg (0,227 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A de acuerdo con el Procedimiento General 1 con 70,4 mg (0,204 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación del enantiómero de 108 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 9D dio 37,1 mg del compuesto del título del Ejemplo 46 (Enantiómero 1) y 41,8 mg del compuesto del título del Ejemplo 47 (Enantiómero 2).

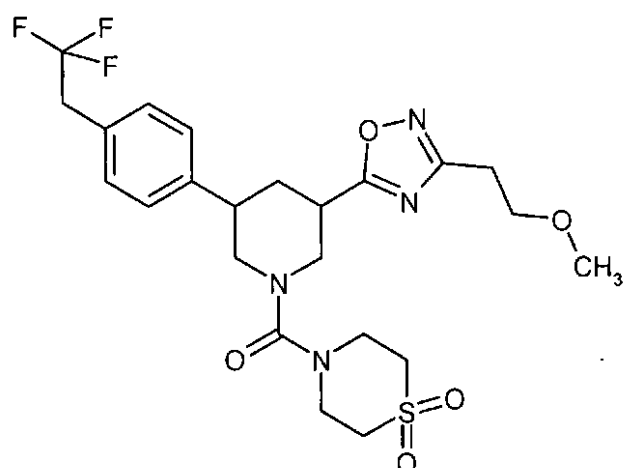
CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 0,96 min; EM (IENpos): m/z = 515 $[M+H]^+$;

10 HPLC (Procedimiento 8E): T_r = 7,15 min, al >99,0% de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,38-7,29 (m, 4H), 4,00 (d, 1H), 3,72-3,48 (m, 9H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,10-2,85 (m, 7H), 2,76-2,65 (m, 3H), 2,32 (d, 1H), 1,98 (c, 1H).

Ejemplo 48

15 (1,1-Dioxidotiormofolin-4-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



Se hicieron reaccionar 113 mg (0,227 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A de acuerdo con el Procedimiento General 2 con 196 mg (0,567 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación del enantiómero de 121 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 9D dio 34,4 mg del compuesto del título del Ejemplo 48 (Enantiómero 1) y 29,2 mg del compuesto del título del Ejemplo 49 (Enantiómero 2).

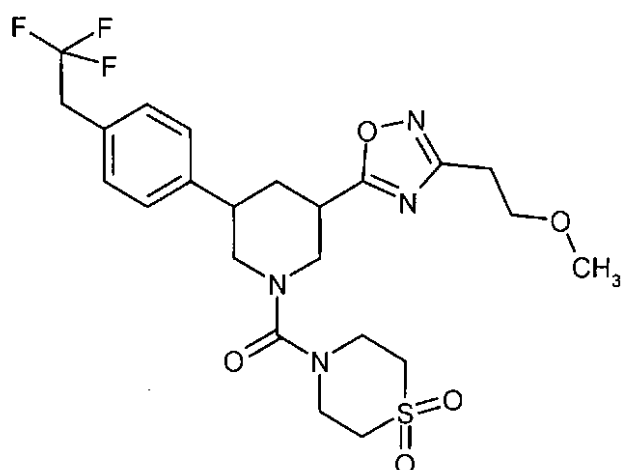
CL-EM (Procedimiento 7B): $T_r = 2,17$ min; EM (IENpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$;

10 HPLC (Procedimiento 8E): $T_r = 4,34$ min, al >99,0% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,39-7,29$ (m, 4H), 4,03 (d, 1H), 3,72-3,56 (m, 10H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,18 (s a, 4H), 3,11-2,90 (m, 5H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,97 (c, 1H).

Ejemplo 49

15 (1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



Se hicieron reaccionar 113 mg (0,227 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A de acuerdo con el Procedimiento General 2 con 196 mg (0,567 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación del enantiómero de 121 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 9D dio 34,4 mg del compuesto del título del Ejemplo 48 (Enantiómero 1) y 29,2 mg del compuesto del título del Ejemplo 49 (Enantiómero 2).

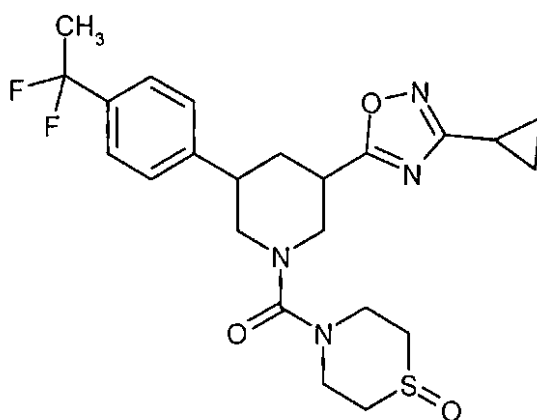
CL-EM (Procedimiento 7B): $T_r = 2,18$ min; EM (IENpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$;

10 HPLC (Procedimiento 8E): $T_r = 7,86$ min, al >99,0% de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,39-7,29$ (m, 4H), 4,03 (d, 1H), 3,72-3,56 (m, 10H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,18 (s a, 4H), 3,11-2,90 (m, 5H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,97 (c, 1H).

Ejemplo 50

15 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]piperidin-1-il}-(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]

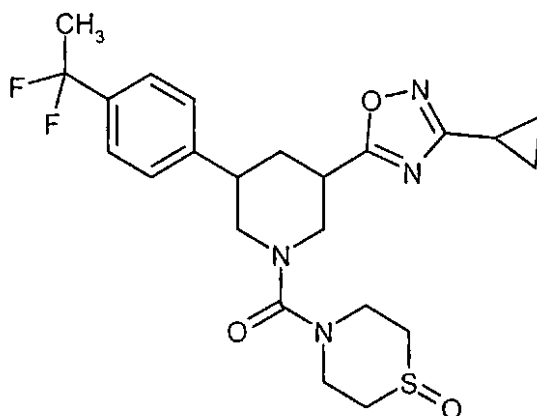


Se hicieron reaccionar 34,1 mg (0,074 mmol) del compuesto del Ejemplo 54A de acuerdo con el Procedimiento General 1 con 22,9 mg (0,066 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 39,7 mg (al 100% del valor teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 0,99$ min; EM (IENpos): $m/z = 479$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]piperidin-1-il}-(1-oxido-tiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



10

La separación del enantiómero de 35,5 mg del racemato del Ejemplo 50 de acuerdo con el Procedimiento 9D dio 12,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 51 (Enantiómero 1) y 14,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 52

(Enantiómero 2).

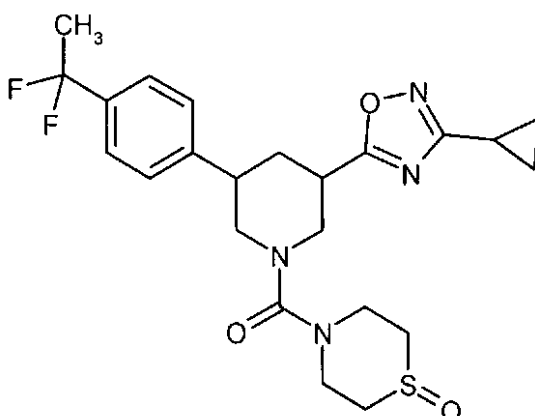
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,00$ min; EM (IENpos): $m/z = 479$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 9E): $T_r = 5,27$ min, al $>99,0\%$ de ee;

- 5 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,53$ (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,96 (d, 1H), 3,71-3,46 (m, 5H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,09-2,84 (m, 5H), 2,71 (d, 2H), 2,29 (d, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 4H), 1,10-1,02 (m, 2H), 0,93-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 52

- 10 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]piperidin-1-il}-(1-oxido-tiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



- La separación del enantiómero de 35,5 mg del racemato del Ejemplo 50 de acuerdo con el Procedimiento 9D dio 12,0 mg del compuesto del título del
- 15 Ejemplo 51 (Enantiómero 1) y 14,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 52 (Enantiómero 2).

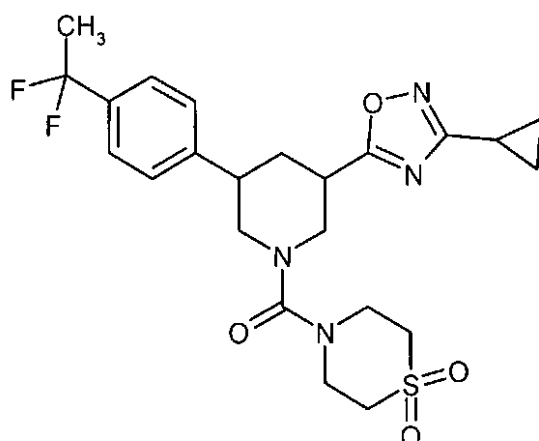
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,00$ min; EM (IENpos): $m/z = 479$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 9E): $T_r = 6,78$ min, al $>99,0\%$ de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,53 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,96 (d, 1H), 3,71-3,46 (m, 5H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,09-2,84 (m, 5H), 2,71 (d, 2H), 2,29 (d, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 4H), 1,10-1,02 (m, 2H), 0,93-0,85 (m, 2H).

5 **Ejemplo 53**

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]piperidin-1-il}(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



Se hicieron reaccionar 34,1 mg (0,074 mmol) del compuesto del Ejemplo 10 54A de acuerdo con el Procedimiento General 2 con 63,6 mg (0,184 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 37,1 mg (al 99% del valor teórico).

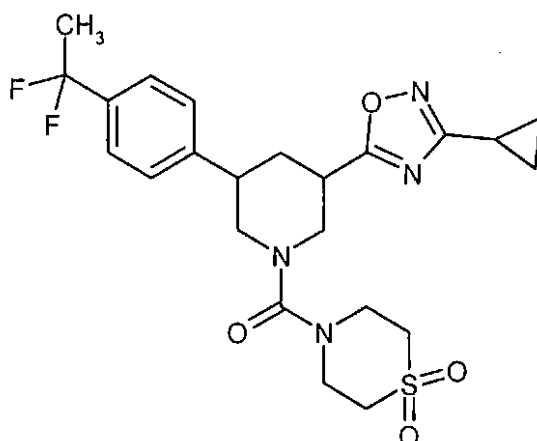
CL-EM (Procedimiento 5B): T_r = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 495 $[M+H]^+$;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,52 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,69-3,56 (m, 5 H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,17 (s a, 4H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,28 (d, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 54

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]piperidin-1-il}-

(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



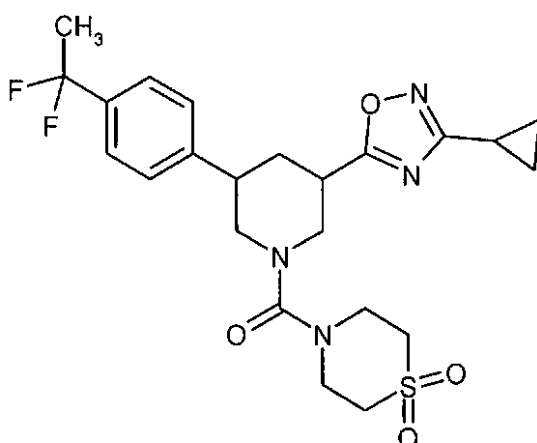
La separación del enantiómero de 37,1 mg del racemato del Ejemplo 53 de acuerdo con el Procedimiento 9D dio 13,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 54 (Enantiómero 1) y 14,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 55 (Enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 9E): T_r = 5,81 min, al >99,0% de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,52 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,69-3,56 (m, 5 H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,17 (s a, 4H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,28 (d, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 55

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]piperidin-1-il)-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



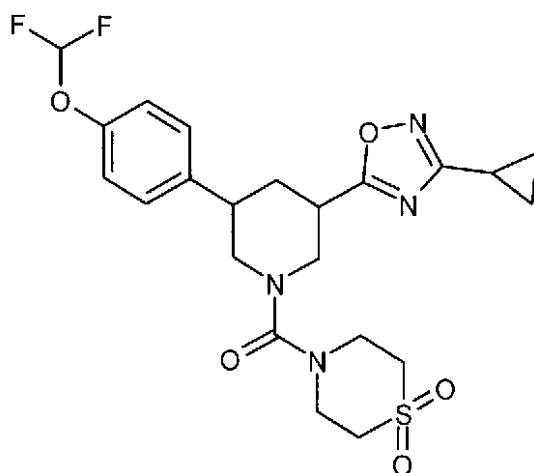
La separación del enantiómero de 37,1 mg del racemato del Ejemplo 53 de acuerdo con el Procedimiento 9D dio 13,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 54 (Enantiómero 1) y 14,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 55 (Enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 9E): T_r = 9,63 min, al >99,0% de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,52 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,69-3,56 (m, 5 H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,17 (s a, 4H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,28 (d, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 56

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



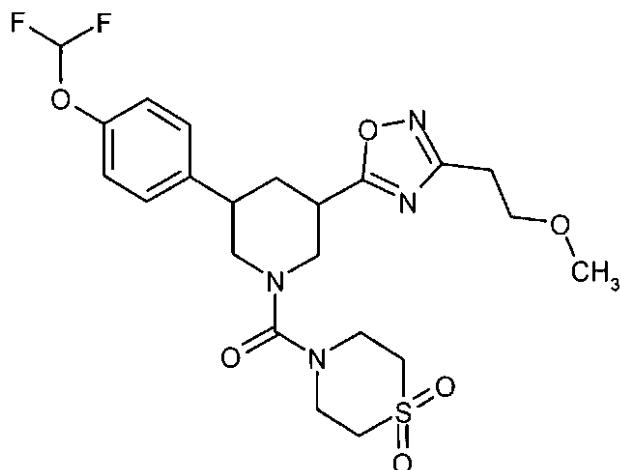
Se cargaron inicialmente 100 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 37A y 46 mg (0,46 mmol) de *N*-hidroxiciclopropanocarboximidamida en 0,8 ml de DMF y se hicieron reaccionar con 132 mg (0,35 mmol) de HATU y 0,12 ml (90 mg, 0,69 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 3,0 ml de DMF y se convirtió en un microondas a 180°C durante 2 minutos. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 46 mg (al 37% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,20$ min; EM (IENpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,43-7,30$ (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,09 (c, 1H), 3,99 (d a, 1H), 3,63 (d a, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 4H), 3,22-3,10 (m, 4H), 3,08-2,88 (m, 3H), 2,28 (d a, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,12-0,99 (m, 2H), 0,94-0,84 (m, 2 H).

Ejemplo 57

{3-[4-(Difluorometoxi)fenil]-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



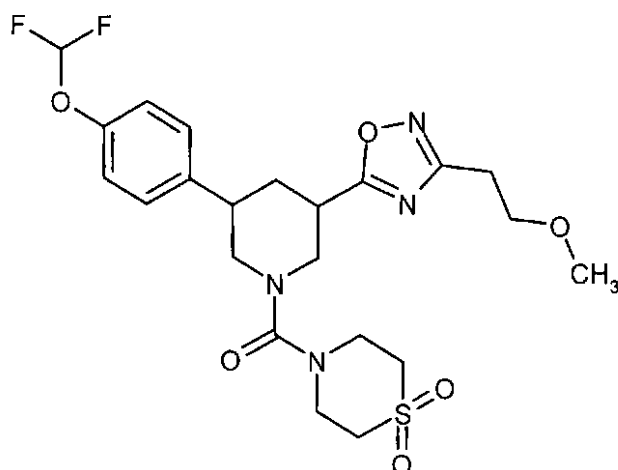
- 5 Se cargaron inicialmente 300 mg (0,69 mmol) del compuesto del Ejemplo 37A y 246 mg (2,08 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida en 2,6 ml de DMF y se hicieron reaccionar con 396 mg (1,0 mmol) de HATU y 0,36 ml (269 mg, 2,1 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos y después se repartió entre agua y acetato de
- 10 etilo. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 2,0 ml de DMF y se convirtió en un microondas a 180°C durante 2 minutos. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 141 mg (al 38% del valor teórico).
- 15 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,10$ min; EM (IENpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,43\text{-}7,33$ (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,11-3,99 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 3H), 3,64-3,55 (m, 4H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,35-

3,30 (m, 4H), 3,18 (s a, 3H), 3,14-2,90 (m, 5H), 2,30 (d a, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H).

Ejemplo 58

{3-[4-(Difluorometoxi)fenil]-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



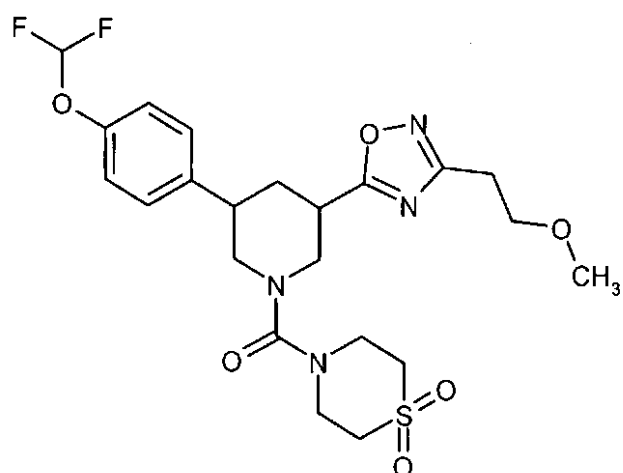
La separación del enantiómero de 117 mg del racemato del Ejemplo 57 de acuerdo con el Procedimiento 10D dio 43 mg del compuesto del Ejemplo 58 (Enantiómero 1) y 38 mg del compuesto del Ejemplo 59 (Enantiómero 2).

10 HPLC (Procedimiento 10E): $T_r = 4,17$ min, al >99,0% de ee;

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,10$ min; EM (IENpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 59

{3-[4-(Difluorometoxi)fenil]-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



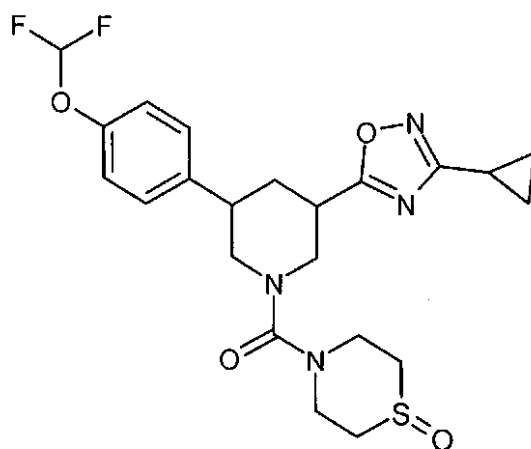
La separación del enantiómero de 117 mg del racemato del Ejemplo 57 de acuerdo con el Procedimiento 10D dio 43 mg del compuesto del Ejemplo 58 (Enantiómero 1) y 38 mg del compuesto del Ejemplo 59 (Enantiómero 2).

5 HPLC (Procedimiento 10E): T_r = 9,24 min, al >99,0% de ee;

CL-EM (Procedimiento 2B): T_r = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 515 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero racémico cis]



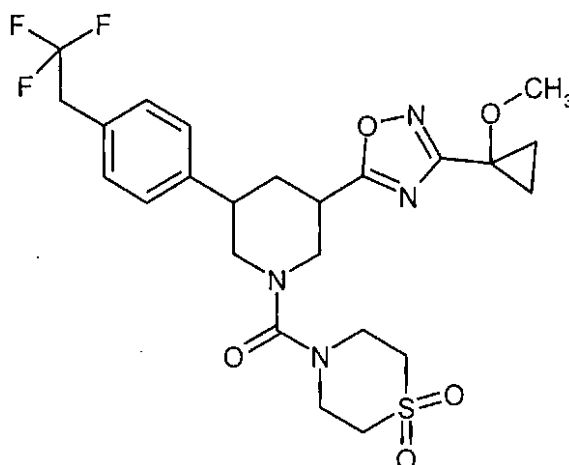
Se cargaron inicialmente 200 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 39A y 96 mg (0,96 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida en 1,8 ml de DMF y se hicieron reaccionar con 274 mg (0,72 mmol) de HATU y 0,25 ml (186 mg, 1,44 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de
 5 reacción se agitó a TA durante 15 minutos y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 2,0 ml de DMF y se convirtió en un microondas a 180°C durante 2 minutos. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa.
 10 Rendimiento: 25 mg (al 10% del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,12$ min; EM (IENpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,42-7,35$ (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,69-3,45 (m, 5H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 5H), 2,70 (d
 15 a, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,12-1,01 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 2 H).

Ejemplo 61

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(1-metoxiciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero racémico cis]



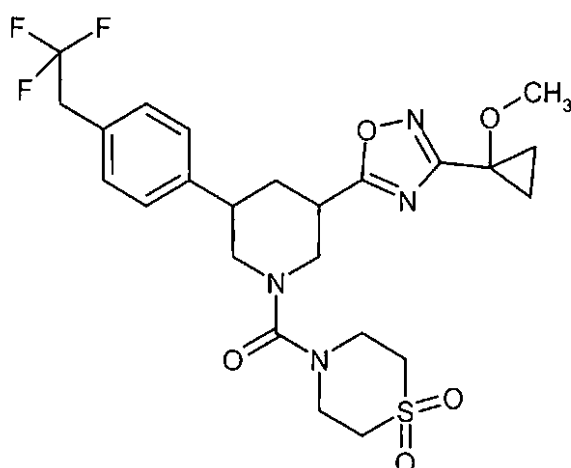
Se hicieron reaccionar 29,0 mg (0,162 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A de acuerdo con el Procedimiento General 2 con 49,0 mg (0,142 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 31,2 mg (al 95% del valor teórico).

5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_r = 1,06$ min; EM (IENpos): $m/z = 543$ $[M+H]^+$;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,37-7,29$ (m, 4H), 4,02 (d, 1H), 3,68-3,55 (c, 7H), 3,38 (s, 3H), 3,17 (s a, 4H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,30 (d, 1H), 1,95 (c, 1H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 2H).

10 **Ejemplo 62**

(1,1-Dioxidotiormofolin-4-il){3-[3-(1-metoxiciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero de 31,2 mg del racemato del Ejemplo 61 de acuerdo con el Procedimiento 11D dio 12,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 62 (Enantiómero 1) y 12,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 63 (Enantiómero 2).

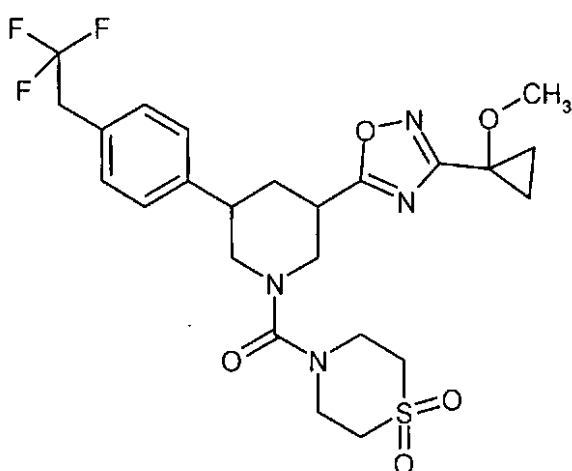
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,26$ min; EM (IENpos): $m/z = 543$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 11E): $T_r = 17,9$ min, al $>99,0\%$ de ee;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,37-7,29$ (m, 4H), 4,02 (d, 1H), 3,68-3,55 (c, 7H), 3,38 (s, 3H), 3,17 (s a, 4H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,30 (d, 1H), 1,95 (c, 1H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 2H).

Ejemplo 63

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-[3-(1-metoxiciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación del enantiómero de 31,2 mg del racemato del Ejemplo 61 de acuerdo con el Procedimiento 11D dio 12,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 62 (Enantiómero 1) y 12,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 63 (Enantiómero 2).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,26$ min; EM (IENpos): $m/z = 543$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 11E): $T_r = 29,2$ min, al $>99,0\%$ de ee;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,37\text{-}7,29$ (m, 4H), 4,02 (d, 1H), 3,68-3,55 (c, 7H), 3,38 (s, 3H), 3,17 (s a, 4H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,30 (d, 1H), 1,95 (c, 1H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 2H).

B) Evaluación de la actividad fisiológica

Abreviaturas:

BSA	albúmina de suero bovino
DMEM	Medio Eagle Modificado con Dulbecco
EGTA	Ácido etilenglicol bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético
FCS	suero fetal de ternero
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
[3H]haTRAP	péptido activador del receptor de trombina de elevada afinidad tritiado
PRP	plasma rico en plaquetas

La idoneidad de los compuestos de la invención para el tratamiento de
 5 trastornos tromboembólicos puede demostrarse en los siguientes sistemas de ensayo:

1.) Ensayos *in vitro*

1.a) Ensayo funcional celular *in vitro*

Para identificar agonistas del receptor 1 humano activado con proteasa
 10 (PAR1) y para cuantificar la actividad de las sustancias descritas en este documento, se usa una línea celular recombinante La célula originalmente procede de una célula embrionaria de riñón humano (HED293; ATCC: Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA 20108, USA). La línea celular del ensayo de la línea celular expresa de manera constitutiva una forma
 15 modificada de la fotoproteína sensible a calcio aecuatorina que, después de reconstituirse con el cofactor coelenteracina, emite luz cuando aumenta la concentración de calcio libre en el compartimento interno mitocondrial (Rizzuto

R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.; *Nature* 1992, 358, 325-327).
Adicionalmente, la célula expresa establemente el receptor endógeno humano
PAR1 y el receptor endógeno purinérgico P2Y2. La célula resultante del ensayo
de PAR1 responde a la estimulación del receptor endógeno PAR1 o P2Y2 con
5 una liberación intracelular de iones calcio, que puede cuantificarse mediante la
luminiscencia resultante de la aecuatorina con un luminómetro adecuado
(Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 1996, 17,
235-237).

Para el ensayo de la especificidad de la sustancia, se comparó su efecto
10 después de la activación del receptor endógeno PAR1 con el efecto después
de la activación de receptor purinérgico endógeno P2Y2 que utiliza la misma
ruta de señal intracelular.

Procedimiento del ensayo: Previo al ensayo, las células se siembran en placas
dos días (48 horas) en medio de cultivo (DMEM F12, complementado con FCS
15 al 10%, glutamina 2 mM, HEPES 20 mM, piruvato 1.4 mM, 0,1 mg/ml de
gentamicina, bicarbonato sódico al 0,15%; BioWhittaker Cat. N°: BE04-687Q;
B-4800 Verviers, Bélgica) en placas de microtitulación de 384 pocillos y se
mantienen en una incubadora celular (humedad atmosférica 96%, CO₂ 5% v/v,
37°C). El día del ensayo, el medio de cultivo se reemplaza por una solución de
20 Tyrode (en mM: cloruro de sodio 140, cloruro de potasio 5, cloruro de magnesio
1, cloruro de calcio 2, glucosa 20, HEPES 20), que adicionalmente contiene el
cofactor coelenteracina (25 µM) y glutatión (4 mM) y después se incuba la
placa de microtitulación durante 3-4 horas más. Después las sustancias del
ensayo se recogen con una pipeta sobre la placa de microtitulación, y 5
25 minutos después de la transferencia de las sustancias del ensayo a los pocillos

de la placa de microtitulación la placa se transfiere al luminómetro, se añade una concentración de agonista de PAR1 que corresponde a un valor CE_{50} y la señal lumínica resultante se mide inmediatamente en el luminómetro. Para distinguir una acción antagonista de la sustancia de una acción tóxica, el receptor endógeno purinérgico se activa inmediatamente después con agonista (ATP, concentración final 10 μ M) y se mide la señal lumínica resultante. Los resultados se muestran en la Tabla A:

Tabla A:

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nM]
1	43
8	33
10	8,0
15	5,1
20	23
31	32
52	4,7
54	4,3
61	15,7

10 **1.b) Ensayo de unión al receptor PAR-1**

Se incuban membranas plaquetarias con 12 nM [3H]haTRAP y la sustancia del ensayo a diferentes concentraciones en un tampón (Tris 50 mM pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, EGTA 1 mM, BSA al 0,1%) a temperatura ambiente durante 80 minutos. Después la mezcla se transfiere a una placa de filtro y se lava dos veces con tampón. Después de añadir el líquido de

15

escintilación, se mide la radioactividad en el filtro en un contador beta.

1.c) Agregación plaquetaria en plasma

La agregación plaquetaria se determina usando sangre de voluntarios sanos de ambos sexos, que no habían recibido ninguna medicación con
5 influencia sobre la agregación de trombocitos durante los últimos diez años. La sangre se extrae en monovettes (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen, como anticoagulante, citrato de sodio el 3,8% (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas, la sangre completa citrada se centrifuga a 140 g durante 20 min.

10 Para las mediciones de agregación, se incuban alícuotas de plasma rico en plaquetas con concentraciones en aumento de la sustancia del ensayo a 37°C durante 10 minutos. Posteriormente, la agregación se desencadena por adición de un agonista del receptor de trombina (TRAP6, SFLLRN) en un agregómetro y se determina a 37°C por medio del método de turbidimetría de
15 acuerdo con Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, 168, 178-195). La concentración de SFLLRN que conduce a la agregación máxima se determina, si es apropiado, individualmente para cada donante.

Para calcular el efecto inhibidor, se determina el aumento máximo de la
20 transmisión lumínica (amplitud de la curva de agregación en %) dentro de los 5 minutos después de la adición del agonista en presencia y en ausencia de la sustancia del ensayo y se calcula la inhibición. Las curvas de inhibición se usan para calcular la concentración que inhibe el 50% de agregación. Los resultados se muestran en la Tabla B:

Tabla B:

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nM]
8	0,29
10	0,49
13	0,17
52	0,58

1.d) Agregación plaquetaria en tampón

La agregación plaquetaria se determina usando sangre de voluntarios sanos de ambos sexos, que no habían recibido ninguna medicación con influencia sobre la agregación de trombocitos durante los últimos diez años. La sangre se extrae en monovettes (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen, como anticoagulante, citrato de sodio el 3,8% (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas, la sangre completa citrada se centrifuga a 140 g durante 20 min. Un cuarto del volumen del tampón ACD (citrato de sodio 44,8 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM y cloruro de potasio 4 mM) se añade al PRP y la mezcla se centrifuga a 1000 g durante 10 minutos. El sedimento plaquetario se resuspende en tampón de lavado y se centrifuga a 1000 g durante 10 minutos. Las plaquetas se resuspenden en tampón de incubación y se ajustan hasta 200 000 células/ μ l. Antes de iniciar el ensayo, se añade cloruro de calcio y cloruro de magnesio, en cada caso la concentración final de 2 mM (solución madre 2 M, dilución 1:1000). Observación: en el caso de agregación inducida por ADP, únicamente se añade cloruro de calcio.

Pueden usarse los siguientes agonistas: sal de TRAP6-trifluoroacetato,

colágeno, α -trombina humana y U-46619. Para cada donante, se ensaya la concentración del agonista.

Procedimiento del ensayo: Se usan placas de microtitulación de 96 pocillos. La sustancia de ensayo se diluye en DMSO e inicialmente se llenan 2 μ l por pocillo. Se añaden 178 μ l de suspensión plaquetaria y la mezcla se preincuba a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden 20 μ l de agonista y comienza inmediatamente la medición en el Spectramax, OD a 405 nm. Los parámetros cinéticos se determinan en 11 mediciones de 1 minuto cada una. Entre las mediciones, la mezcla se agita durante 55 segundos.

10 1.e) **Agregación plaquetaria en plasma empobrecido en fibrinógeno**

Para determinar la agregación plaquetaria, se usa sangre de voluntarios sanos de ambos sexos, que no habían recibido ninguna medicación con influencia sobre la agregación de trombocitos durante los últimos diez años. La sangre se extrae en molovettes (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen, como anticoagulante, citrato de sodio al 3,8% (1 parte de citrato + 9 partes de sangre).

Preparación de plasma empobrecido de fibrinógeno: Para obtener plasma bajo en plaquetas, la sangre completa citrada se centrifuga a 140 g durante 20 minutos. El plasma bajo en plaquetas se mezcla en una proporción de 1:25 con reptilasa (Roche Diagnostic, Alemania) y se invierte cuidadosamente. Después de esto se incuba durante 10 minutos a 37°C en un baño de agua, seguido directamente de 10 minutos de incubación en hielo. La mezcla plasma/reptilasa se centrifuga a 1300 g durante 15 min y se obtiene el sobrenadante (plasma empobrecido en fibrinógeno).

25 Aislamiento de plaquetas: Para obtener plasma rico en plaquetas, se centrifuga

sangre completa citrada a 140 g durante 20 min. Un cuarto del volumen de tampón ACD (citrato de sodio 44,8 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM y cloruro de potasio 4 mM) se añade al PRP y la mezcla se centrifuga a 1300 g durante 10 minutos. El sedimento plaquetario se resuspende en tampón
5 de lavado y se centrifuga a 1300 g durante 10 minutos. Las plaquetas se resuspenden en tampón de incubación y se ajustan a 400 000 células/ μ l y se añade solución de cloruro de calcio hasta una concentración final de 5 mM (dilución 1/200).

Para las mediciones de agregación se incuban alícuotas (98 μ l de
10 plasma empobrecido en fibrinógeno y 80 μ l de suspensión plaquetaria) aumentando las concentraciones de la sustancia de ensayo a TA durante 10 min. Posteriormente, la agregación se desencadena por adición de alfa trombina humana en un agregómetro y se determina a 37°C por medio del método de turbidimetría de acuerdo con Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The
15 Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, 168, 178-195). La concentración de alfa trombina que conduce exactamente a la agregación máxima se determina individualmente para cada donante.

Para calcular la actividad inhibidora, el aumento de la transmisión lumínica máxima (amplitud de la curva de agregación en %) se determina
20 dentro de los 5 minutos después de la adición del antagonista en presencia y en ausencia de la sustancia del ensayo y se calcula la inhibición. Las curvas de inhibición se usan para calcular la concentración que inhibe el 50% de agregación.

1.f) Estimulación de plaquetas lavadas y análisis en citometría de flujo

25 Aislamiento de plaquetas lavadas: Se obtiene sangre humana completa

mediante punción en la vena de voluntarios donantes y se transfiere a monovettes (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) conteniendo como anticoagulante citrato de sodio (1 parte de citrato de sodio al 3,8 % + 9 partes de sangre completa). Las monovettes se centrifugan a 900 rotaciones por minuto y 4°C durante un periodo de 20 minutos (Heraeus Instruments, Alemania; Megafuge 1.0RS). El plasma rico en plaquetas se retira y se transfiere cuidadosamente a un tubo Falcon de 50 ml. Después se añade al plasma tampón ACD (citrato de sodio 44 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM). El volumen del tampón ACD corresponde a un cuarto del volumen de plasma. Centrifugando a 2500 rpm y a 4°C durante 10 minutos las plaquetas se sedimentan. Posteriormente, el sobrenadante se decanta cuidadosamente y se desecha. En primer lugar las plaquetas precipitadas se resuspenden cuidadosamente en un mililitro de tampón de lavado (cloruro de sodio 113 mM, hidrogenofosfato disódico 4 mM, hidrogenofosfato de sodio 24 mM, cloruro de potasio 4 mM, ácido etilenglicol bis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético, 0,2 mM, glucosa al 0,1%) y después se compone con tampón de lavado hasta un volumen que corresponde a la cantidad de plasma. El procedimiento de lavado se repite. Las plaquetas se precipitan en otra centrifugación de diez minutos a 2500 rpm y a 4°C y después cuidadosamente se resuspenden en un mililitro de tampón de incubación (cloruro de sodio 134 mM, hidrogenocarbonato de sodio 12 mM, cloruro de potasio 2,9 mM, hidrogenocarbonato de sodio 0,34 mM, HEPES 54 mM, glucosa 5 mM, cloruro de calcio 2 mM y cloruro de magnesio 2 mM) y se ajusta con tampón de incubación hasta una concentración de 300 000 plaquetas por μ l.

Tinción y estimulación de plaquetas humanas con α -trombina humana en presencia o en ausencia de un antagonista de PAR-1: La suspensión

plaquetaria se preincuba con la sustancia a ensayar o el disolvente apropiado a 37°C durante 10 minutos (Eppendorf, Alemania; Thermomixer Comfort). La activación plaquetaria se desencadena por adición del agonista (α -trombina 0,5 μ M ó 1 μ M; Kordia, Países Bajos, 3281 NIH unidades/mg; o 30 μ g/ml de péptido activador del receptor trombina (TRAP6); Bachem, Suiza) a 37°C y con agitación a 500 rpm. En cada uno de los 0, 1, 2,5, 5, 10 y 15 minutos, se extrae una alícuota de 50 μ l y se transfiere a un mililitro de solución CellFix™ concentrada individualmente (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA). Para fijar las células, estas se incuban a oscuras a 4°C durante 30 minutos. Las plaquetas se precipitan centrifugando a 600 g y 4°C durante 10 minutos. El sobrenadante se desecha y las plaquetas se resuspende en 400 μ l CellWash™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA). Una alícuota de 100 μ l se transfiere a un nuevo tubo FACS. 1 μ l del anticuerpo identificador de plaquetas y 1 μ l del anticuerpo detector del estado de activación se llevan hasta un volumen de 100 μ l con CellWas™. Esta solución de anticuerpos se añade después a la suspensión plaquetaria y se incuba a oscuras a 4°C durante 20 minutos. Después de la tinción, el volumen de la mezcla se aumenta añadiendo otros 400 μ l de CellWash™.

Las plaquetas se identifican usando un anticuerpo conjugado con isotiocianato de fluoresceína dirigido contra la glicoproteína humana IIb (CD41) (Immunotech Coulter, Francia; Cat. No. 0649). Con la ayuda del anticuerpo conjugado con ficoeritrina dirigido contra la glicoproteína humana P-selectina (Immunotech Coulter, Francia; Cat. No. 1759), es posible determinar el estado de activación de las plaquetas. La P-selectina (CD62P) se localiza en los gránulos α de las plaquetas restantes. Sin embargo, después de la

estimulación *in vitro* o *in vivo*, se translocaliza a la membrana plasmática externa.

Citometría de flujo y evaluación de datos: Las muestras se analizan en el instrumento sistema FACSCalibur™ de Citometría de Flujo de Becton Dickinson

- 5 Immunocytometry Systems, USA y se evalúan y se representan gráficamente usando el programa informático CellQuest, Versión 3.3 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA). Se determina el grado de activación plaquetaria mediante el porcentaje de plaquetas positivas-CD62P (eventos CD41-positivos). Para cada muestra, se cuentan 10 000 eventos CD41-positivos.

El efecto inhibidor de las sustancias a ensayar se calcula mediante la reducción de la activación plaquetaria, que se relaciona con la activación por el antagonista.

- 15 **1.g) Medición de la agregación plaquetaria usando la cámara de flujo de placas paralelas**

- 20 La relación plaquetaria se determina usando sangre de voluntarios sanos de ambos sexos, que no habían recibido ninguna medicación con influencia sobre la agregación de trombocitos durante los últimos diez días. La sangre se extrae en monovettes (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) conteniendo, como anticoagulante, citrato de sodio al 3,8% (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas, la sangre completa citrada se centrifuga a 140 g durante 20 minutos. Un cuarto del volumen del tampón ACD (citrato de sodio 44,8 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa a 74,1 mM y cloruro de potasio 4 mM) se añade al PRP y la mezcla se centrifuga a 1000 g durante 25 10 minutos. El sedimento plaquetario se resuspende en tampón de lavado y se

centrifuga a 1000 g durante 10 minutos. Para el estudio de perfusión, se prepara una mezcla de eritrocitos al 40% y de plaquetas lavadas al 60% (200 000/ μ l) y se suspende en tampón HEPES-tyrode. La agregación plaquetaria se mide en condiciones de flujo usando la cámara de flujo de placas paralelas (B. Nieswandt y col., *EMBO J.* 2001, 20, 2120-2130; C. Weeterings, *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2006, 26, 670-675; JJ Sixma, *Thromb. Res.* 1998, 92, 43-46). Se humedecen portaobjetos de vidrio con 100 μ l de una solución de α -trombina humana (disuelta en tampón Tris) a 4°C durante una noche (α -trombina a diferentes concentraciones, por ejemplo de 10 a 50 μ g/ml) y finalmente se bloquea usando BSA al 2%.

La sangre reconstituida se pasa sobre los portaobjetos de vidrio humedecidos con trombina a un caudal constante (por ejemplo una velocidad de cizalla de 300/segundo) durante 5 minutos y se observa y se registra usando un sistema de video para microscopio. El efecto inhibitor de las sustancias a ensayar se determina morfométricamente mediante la reducción de la formación del agregado plaquetario. Como alternativa, la inhibición de la activación plaquetaria puede determinarse por citometría de flujo, por ejemplo mediante la expresión de p-selectina (CD62p) (véase el Método 1.f).

1.h) Agregación plaquetaria y mediciones de activación usando la cámara de flujo de placas paralelas (sangre anticoagulada, colágeno)

La activación plaquetaria en condiciones de flujo se determina usando sangre de voluntarios sanos de ambos sexos, que no habían recibido ninguna medicación con influencia sobre la agregación de trombocitos durante los últimos diez años. La sangre se extrae en monovettes (Sarstedt, Nümbrecht,

Alemania) conteniendo, como anticoagulante, citrato de sodio al 3,8% (1 parte de citrato + 9 partes de sangre).

La medición de la activación plaquetaria se realiza usando la cámara de flujo de placas paralelas (B. Nieswandt y col., *EMBO J.* 2001, 20, 2120-2130; C. Weeterings, *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2006, 26, 670-675; JJ Sixma, *Thromb. Res.* 1998, 92, 43-46). Los portaobjetos de vidrio se humedecen con 20 µl de suspensión de colágeno (reactivo de colágeno: Horm, Nycomed) a 4°C durante una noche (colágeno de tipo I a diferentes concentraciones, por ejemplo 1-10 µg/portaobjetos) y finalmente se bloquea usando BSA al 2%.

10 Para impedir la formación de coágulos de fibrina, la sangre completa citrada se mezcla con Pefabloc FG (Pentapharm, concentración final 3 mM) y por adición de solución de CaCl₂ (concentración final de Ca⁺⁺ 5 mM), pasada sobre los portaobjetos de vidrio revestidos con colágeno a un caudal constante (por ejemplo una velocidad de cizalla de 1000/segundo) durante 5 minutos y se
15 observa y se registra usando un sistema de video para microscopio. El efecto inhibidor de las sustancias a ensayar se determina morfométricamente mediante la reducción de la formación de agregado plaquetario. Como alternativa, la inhibición de la activación plaquetaria puede determinarse por citometría de flujo, por ejemplo mediante la expresión de p-selectina (CD62p)
20 (véase el Método 1.f).

1.i) Agregación plaquetaria y medición de la activación usando la cámara de flujo de placas paralelas (sangre no anticoagulada, colágeno)

La activación plaquetaria en condiciones de flujo se determina usando
25 sangre de voluntarios sanos de ambos sexos, que no habían recibido ninguna

determina usando el método de turbidimetría de acuerdo con Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, 168, 178-195) a 37°C.

Para medir la agregación, el máximo aumento de la transmisión lumínica
5 (amplitud de la curva de agregación en %) se determina 5 minutos después de la adición del agonista. El efecto inhibitor de las sustancias del ensayo administradas a los animales tratados se calcula mediante la reducción de la agregación, basándose en la media de los animales de control.

Además de la medición de la agregación, la inhibición de la activación
10 plaquetaria puede determinarse por citometría de flujo, por ejemplo mediante la expresión de p-selectina (CD62p) (véase el Método 1.f).

2.b) Agregación plaquetaria y medición de la activación en la cámara de flujo de placas paralelas (primates)

Primates despiertos o anestesiados se tratan por vía oral, intravenosa o
15 intraperitoneal con las sustancias del ensayo en formulaciones adecuadas. Como un control, se tratan otros animales de idéntica manera con el vehículo correspondiente. De acuerdo con el modo de administración, la sangre se obtiene de los animales por punción venosa a diferentes tiempos. La sangre se transfiere a monovettes (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que, como
20 anticoagulante, contienen citrato de sodio 3,8% (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Como alternativa, se extrae sangre no anticoagulada con monovettes neutrales (Sarstedt). En ambos casos, la sangre se mezcla con Pefabloc FG (Pentapharm, concentración final 3 mM) para impedir la formación de coágulos de fibrina.

25 La sangre completa citrada se recalifica antes de la medición

añadiendo solución de CaCl_2 (concentración final de Ca^{++} 5 mM). La sangre no anticoagulada se introduce directamente en la cámara de flujo de placas paralelas para análisis. La medición de la activación de plaquetas se realiza por morfometría o citometría de flujo en la cámara de flujo de placas paralelas
5 revestidas con colágeno, como se describe en el Método 1.h).

3.) Ensayos *in vivo*

3.a) Modelo de trombosis

Los compuestos de la invención pueden estudiarse en modelos de trombosis en especies animales adecuadas en las que la agregación
10 plaquetaria inducida por trombina está mediada por el receptor PAR-1. Las especies animales adecuadas son cobayas y, en particular, primates (véase: Lindahl, A. K., Scarborough, R.M., Naughton, M. A., Harker, L. A., Hanson, S. R., *Thromb Haemost* 1993, 69, 1196; Cook JJ, Sitko GR, Bednar B, Condra C, Mellott MJ, Feng D-M, Nutt RF, Shager JA, Gould RJ, Connolly TM, *Circulation*
15 1995, 91, 2961-2971; Kogushi M, Kobayashi H, Matsuoka T, Suzuki S, Kawahara T, Kajiwara A, Hishinuma I, *Circulation* 2003, 108 Suppl. 17, IV-280; Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304, 855-861). De manera alternativa, es posible usar cobayas que se han
20 tratado previamente con inhibidores de PAR-3 y/o PAR-4 (Leger AJ y col., *Circulation* 2006, 113, 1244-1254), o cobayas transgénicas o desactivadas para PAR-3- y/o PAR-4.

3.b) Coagulación alterada y disfunción orgánica en el caso de coagulación intravascular diseminada (DIC)

25 Los compuestos de la invención pueden estudiarse en modelos de DIC

medicación con influencia sobre la agregación de trombocitos durante los últimos diez días. La sangre se extrae en monovettes neutras (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) sin anticoagulante y se mezclan inmediatamente con Pefabloc FG (Pentapharm, concentración final 3 mM) para impedir la formación de coágulos de fibrina. Las sustancias del ensayo disueltas en DMSO se añaden simultáneamente con Pefablock FG y se introducen sin incubación adicional en la cámara de flujo de placas paralelas. La medición de la activación de la plaquetaria se realiza por morfometría o citometría de flujo en la cámara de flujo de placas paralelas revestidas con colágeno como se describe en el Método 1.h).

2.) Ensayo ex vivo

2.a) Agregación plaquetaria (primates, cobayas)

Se tratan cobayas o primates despiertos o anestesiados por vía oral, intravenosa o intraperitoneal con las sustancias del ensayo en formulaciones adecuadas. Como un control, se tratan otras cobayas o primates de idéntica manera con el correspondiente vehículo. Dependiendo del modo de aplicación, la sangre se obtiene de los animales profundamente anestesiados por punción del corazón o la aorta a tiempos diferentes. La sangre se transfiere a monovettes (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que, como anticoagulante, contienen citrato de sodio 3,8% (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas, la sangre completa citrada se centrifuga a 140 g durante 20 minutos.

La agregación se desencadena por adición de un agonista del receptor de trombina (TRAP6, SFLLRN, 50 µg/ml; en cada experimento, para cada especie animal se determinó la concentración) en un agregómetro y se

añade el sustrato cromogénico (100 µl/pocillo) la mezcla se incuba a oscuras a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añade solución de terminación (100 µl/pocillo) y se mide el desarrollo del color a 492 nm (lector de placa Safire).

5 3.b.2) Parámetros de disfunción orgánica

Se determinan diversos parámetros, que permiten extraer conclusiones con respecto a la restricción funcional de diversos órganos internos debido a la administración de LPS y se evalúa el efecto terapéutico de las sustancias del ensayo. Se centrifuga sangre citrada o, si apropiado, sangre con heparina de litio, y se usa el plasma para determinar los parámetros. Típicamente, se determinan los siguientes parámetros: creatinina, urea, aminotransferasa aspartato (AST), aminotransferasa alanina (ALT), bilirrubina total, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína total, albúmina total y fibrinógeno. Los valores proporcionan información respecto a la función renal, función hepática, función cardiovascular y función vascular.

15 3.b.3) Parámetros de inflamación

El grado de la reacción inflamatoria desencadenada por endotoxina puede demostrarse por el aumento de mediadores de inflamación, por ejemplo interleucinas (1, 6, 8 y 10), factor alfa de necrosis tumoral o proteína quimioatrayente de monocitos 1 en el plasma. Para este propósito pueden usarse sistemas ELISA o Luminex.

20 3.c) **Actividad antitumoral**

Los compuestos de la invención pueden ensayarse en modelos de cáncer, por ejemplo en el modelo de cáncer de mama en seres humanos en ratones inmunodeficientes (véase: S. Even-Ram y col., *Nature Medicine*, 1988,

25

y/o sepsis en especies animales adecuadas. Las especies animales adecuadas son cobayas y, en particular, primates, y para el estudio de los efectos mediados por endotelio también ratones y ratas (véase: Kogushi M, Kobayashi H, Matsuoka T, Suzuki S, Kawahara T, Kajiwara A, Hishinuma I, *Circulation* 2003, 108 Suppl. 17, IV-280; Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304, 855-861; Kaneider NC y col., *Nat Immunol*, 2007, 8, 1303-12; Camerer E y col., *Blood*, 2006, 107, 3912-21; Riewald M y col., *J Biol Chem*, 2005, 280, 19808-14.). Como alternativa, es posible usar cobayas que se han tratado previamente con inhibidores de PAR-3 y/o PAR-4 (Leger AJ y col., *Circulation* 2006, 113, 1244-1254), o cobayas transgénicas o desactivadas para PAR-3 y/o PAR-4.

3.b.1) Complejos trombina-antitrombina

Los complejos trombina-antitrombina (denominados en lo sucesivo en este documento "TAT") son una medida de la trombina formada endógenamente por activación de la coagulación. Los TAT se determinan mediante un ensayo ELISA (Enzygnost TAT micro, Dade-Behring). El plasma se obtiene de sangre citrada por centrifugación. Se añaden 50 µl de tampón de muestra TAT a 50 µl de plasma, se agita brevemente y se incuba a temperatura ambiente durante 15 min. Las muestras se filtran con aspirado, y los pocillos se lavan 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). Entre las etapas de lavado, la placa se golpea ligeramente para eliminar cualquier tampón de lavado residual. Se añade solución de conjugado (100 µl) y la mezcla se incuba a temperatura ambiente durante 15 min. Las muestras se filtran con aspirado, y el pocillo se lava tres veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). Después se

4, 909-914).

3.d) Actividad antiangiogénica

Los compuestos de la invención pueden ensayarse en modelos de angiogénesis *in vitro* e *in vivo* (véase: Caunt y col., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2003, 10, 2097-2102; Haralabopoulos y col., *Am J Physiol*, 1997, C239-C245; Tsopanoglou y col., *JBC*, 1999, 274, 23969-23976; Zania y col., *JPET*, 2006, 318, 246-254).

3.e) Presión sanguínea y actividad de modulación del pulso

Los compuestos de la invención pueden ensayarse en modelos *in vivo* con respecto su acción sobre la presión sanguínea arterial y la frecuencia cardiaca. Con este fin, se proporcionan ratas (por ejemplo Wistar) con unidades radiotelemétricas implantables y se emplea un sistema electrónico de almacenamiento y adquisición de datos (Data Sciences, MN, USA) constituido por una unidad crónicamente implantable transductora/transmisora en combinación con un catéter cargado con líquido. El transmisor se implanta en la cavidad peritoneal y el catéter detector se coloca en la aorta descendiente. Los compuestos de la invención pueden administrarse por ejemplo por vía oral o intravenosa. Antes del tratamiento, se mide la media de la presión sanguínea arterial y de la frecuencia cardiaca de los animales no tratados y tratados, y esto garantiza que están en el intervalo de aproximadamente 131-142 mmHg y 279-321 latidos/minuto. Por vía intravenosa se administra el péptido activador de PAR-1 (SFLLRN; por ejemplo dosis entre 0,1 y 5 mg/kg). La presión sanguínea y la frecuencia cardiaca se miden a diferentes momentos y periodos con y sin péptido activador de PAR-1 y con y sin un compuesto de la invención (véase: Cicala C y col., *The FASEB Journal*, 2001, 15, 1433-5; Stasch JP y col.,

British Journal of Pharmacology 2002, 135, 344-355).

3.f) Modelo de trombosis

Tucker EI, Marzec UM, White TC, Hurst S, Rugonyi S, McCarty OJT, Gailani D, Gruber A, Hanson SR: Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI. *Blood* 2009, 113, 936-944, se describen un ensayo de trombosis *in vivo* adicional que es adecuado para determinar la eficacia de los compuestos de la presente invención.

4.) Determinación de la solubilidad

10 Preparación de la solución de partida (solución original):

Se pesan al menos 1,5 mg de la sustancia de ensayo con exactitud en un vial de tornillo V de ancho de boca 10 mm (de Glastechnik Gräfenroda GmbH, Art. No. 8004-WM-H/V15 μ) con tapón de tornillo de ajuste y tabique, se añade DMSO a una concentración de 50 mg/ml y el vial se somete a agitación

15 vorticial durante 30 minutos.

Preparación de soluciones de calibrado:

En placas de 96 pocillos profundos de 1,2 ml (DWP) se efectúan las etapas de pipeteo necesarias usando un robot manipulador de líquidos. El disolvente usado es una mezcla de acetonitrilo/agua 8:2.

20 *Preparación de la solución de partida de las soluciones de calibrado (solución madre):* se añaden 833 μ l de la mezcla del disolvente a 10 μ l de la solución original (concentración = 600 μ g/ml), y la mezcla se homogeniza. Se preparan diluciones 1:100 en distintas DWP de cada una de las sustancias de ensayo y a su vez estas se homogenizan.

25 *Solución de calibrado 5 (600 ng/ml):* se añaden 270 μ l de la mezcla del

disolvente a 30 µl de la solución madre y la mezcla se homogeniza.

Solución de calibrado 4 (60 ng/ml): se añaden 270 µl de la mezcla del disolvente a 30 µl de la solución de calibrado 5, la mezcla se homogeneizó.

Solución de calibrado 3 (12 ng/ml): se añaden 400 µl de la mezcla del disolvente a 100 µl de la solución de calibrado 4, y la mezcla se homogeniza.

Solución de calibrado 2 (1,2 ng/ml): se añaden 270 µl de la mezcla del disolvente a 30 µl de la solución de calibrado 3 y la mezcla se homogeniza.

Solución de calibrado 1 (0,6 ng/ml): se añaden 150 µl de la mezcla del disolvente a 150 µl de la solución de calibrado 2 y la mezcla se homogeniza.

10 Preparación de las soluciones de muestra:

En las DWP de 96 pocillos de 1,2 ml se efectúan las etapas de medición en pipeta necesarias usando un robot manipulador de líquidos. Se añaden 1000 µl de tampón PBS pH 6,5 a 10,1 µl de la solución madre (tampón PBS pH 6,5: 61,86 g de cloruro de sodio, 39,54 g de dihidrogenfosfato de sodio y 83,35 g de solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N se pesan en un matraz convencional de un 1 litro y se completa con agua hasta la marca y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. 500 ml de esta disolución se introducen en un matraz de medición de 5 litros y se completa con agua hasta la marca. El pH se ajusta a 6,5 usando solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N).

Procedimiento:

En las DWP de 96 pocillos de 1,2 ml se efectúan las etapas de medición en pipeta necesarias con la ayuda de un robot manipulador de líquidos. Las soluciones de la muestra preparadas de esta manera se agitan a 1400 rpm y a 20°C usando un agitador a temperatura variable durante 24 horas. Se eliminan

180 µl de cada una de estas disoluciones y se transfieren a tubos de centrifuga Beckman Polyallomer. Estas soluciones se centrifugan a aproximadamente 223 000 x g durante 1 hora. Para cada solución de muestra, se retiran 100 µl de sobrenadante y se diluye a 1:10 y 1:1000 con tampón PBS 6,5.

5 Análisis:

Las muestras se analizan por medio de HPLC/MS-MS. El compuesto del ensayo se cuantifica por medio de una curva de calibración de cinco puntos. La solubilidad se expresa en mg/l. Secuencia de análisis: 1) blanco (mezcla de disolvente); 2) solución de calibrado 0,6 ng/ml; 3) solución de calibrado 1,2
10 ng/ml; 4) solución de calibrado 12 ng/ml; 5) solución de calibrado 60 ng/ml; 6) solución de calibrado 600 ng/ml; 7) blanco (mezcla de disolvente); 8) solución de muestra 1:1000; 9) solución de muestra 1:10.

Método HPLC/MS-MS:

HPLC: Agilent 1100, bomba quat (G1311A), automuestreador CTC HTS
15 PAL, degasificador (G1322A) y termostato en columna (G1316A); columna: Oasis HLB 20 mm x 2,1 mm, 25 µ; temperatura: 40°C; eluente A: agua + 0,5 ml de ácido fórmico/l; eluente B: acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico/l; caudal: 2,5 ml/min; tiempo de terminación 1,5 min; gradiente: 0 min A 95%, B 5%; rampa: 0-0,5 min A 5% , B 95%; 0,5-0,84 min A 5%, B 95%; rampa: 0,84-0,85
20 min A 95%, B 5%; 0,85-1,5 min A 95%, B 5% B.

MS/MS: WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS; interfaz Z-Spray API; bifurcador de entrada HPLC-MS 1:20; medición en el modo ESI.

5.) Determinaciones de eliminación *in vitro* con hepatocitos

Se realizan incubaciones con hepatocitos primarios recientes a 37°C en
25 un volumen total de 1,5 ml con un robot Janus® modificado (Perkin Elmer)

mientras se agita. Las incubaciones típicamente contienen 1 millón de células hepáticas vivas/ml, aprox. Sustrato 1 µM y tampón de fosfato de potasio 0,05 M (pH = 7,4). La concentración final de acetonitrilo en la incubación es ≤ 1%.

Alicuotas de 125 µl se retiran de las incubaciones después de 2, 10, 20, 30, 50, 70 y 90 minutos y se transfieren a placas de filtro de 96 pocillos (PTFE hidrófilo de baja unión 0,45 µm; Millipore: MultiScreen Solvinert). Cada uno de estas contiene 250 µl de acetonitrilo para detener la reacción. Después de la centrifugación, los filtrados se analizan mediante MS/MS (típicamente API 3000).

A partir de las semividas de la degradación de sustancias se calculan las eliminaciones *in vitro*, usando la siguiente ecuación:

$$CL'_{intrinsic} [ml/(min \cdot kg)] = (0,693 / in\ vitro\ t_{1/2} [min]) \cdot (peso\ del\ hígado [g\ de\ hígado/kg\ de\ peso\ corporal]) \cdot (recuento\ celular [1,1 \cdot 10^8] / peso\ del\ hígado [g]) / (recuento\ celular [1 \cdot 10^6] / volumen\ de\ incubación [ml])$$

El valor de CL_{sangre} se calcula sin tener en cuenta la fracción libre ("modelo no restrictivo bien agitado") mediante la siguiente ecuación:

$$CL_{sangre\ bien-agitado} [l/(h \cdot kg)] = (Q_H [l/(h \cdot kg)] \cdot CL'_{intrinsic} [l/(h \cdot kg)]) / (Q_H [l/(h \cdot kg)] + CL'_{intrinsic} [l/(h \cdot kg)])$$

Los factores de extrapolación específicos de especies usados para el cálculo se resumen en la siguiente tabla:

macho / hembra	Ratón m	Ratón h	Rata m/h	Perro m/h	Cyno h	Humano m/h
Número de células / g de hígado [10 ⁶ células]	110	110	110	110	110	110
Hígado [g] /	50	43	32	39	30	21

Peso corporal en kg						
Flujo sanguíneo en hígado l/(h·kg))	5,4	5,4	4,2	2,1	2,5	1,3

Los valores Fmax que indican la máxima biodisponibilidad posible – basándose en la extracción hepática – se calcula de la siguiente manera:

$$F_{\text{max bien-agitado}} [\%] = (1-(CL_{\text{sangre bien-agitado}} [l/(h\cdot kg)] / Q_H [l/(h\cdot kg)])) \cdot 100$$

5 **6.) Determinación de parámetros farmacocinéticos in vivo**

Para determinar los parámetros farmacocinéticos *in vivo*, las sustancias del ensayo se disuelven en diferentes medios de formulación (por ejemplo plasma, etanol, DMSO, PEG400, etc.) o mezclas de estos solubilizantes y se administran por vía intravenosa o por vía oral a ratones, ratas, perro o monos.

- 10 La administración intravenosa se efectúa como un émbolo o como una infusión. Las dosis administradas están en el intervalo de 0,1 a 5 mg/kg. Las muestras de sangre se toman mediante un catéter o del plasma en el momento del sacrificio a diferentes tiempos durante un periodo de hasta 26 horas. Además, también se obtienen algunas muestras de órgano, tejido y orina. Las sustancias
- 15 se determinan cuantitativamente en las muestras del ensayo por medio de muestras de calibrado que son estables en la matriz particular. Las proteínas presentes en las muestras se eliminan por precipitación con acetonitrilo o metanol. Posteriormente, las muestras se separan por medio de HPLC en un sistema 2300 HTLC (Cohesive Technologies, Franklin, MA, USA) o Agilent
- 20 1200 (Böblingen, Alemania) usando columnas de fase inversa. El sistema HPLC se acopla mediante un turbopulverizador de iones conectado a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API 3000 o 4000 (Applied

Biosystems, Darmstadt, Alemania). El gráfico de concentración de plasma frente a tiempo se evalúa usando un programa de evaluación de cinética validado.

C) Ejemplos de trabajo de composiciones farmacéuticas

- 5 Las sustancias inventivas pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas como se indica a continuación:

Comprimido:

Composición:

- 10 100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

- 15 La mezcla del compuesto del Ejemplo 1, lactosa y almidón se granulan con una solución al 5% (m/m) de la PVP en agua. Los gránulos se secan y después se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime en una prensa de comprimidos convencional (véase anteriormente para formato de comprimido).

20 **Suspensión oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano) (de FMC, Estados Unidos) y 99 g de agua.

- 25 Una sola dosis de 100 mg del compuesto inventivo corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Producción:

Se suspende Rhodigel en etanol y el compuesto del Ejemplo 1 se añade a la suspensión. El agua se añade mientras se agita. La mezcla se agita durante aprox. 6 h hasta que el Rhodigel ha terminado de hincharse.

5 Solución administrable por vía intravenosa:Composición:

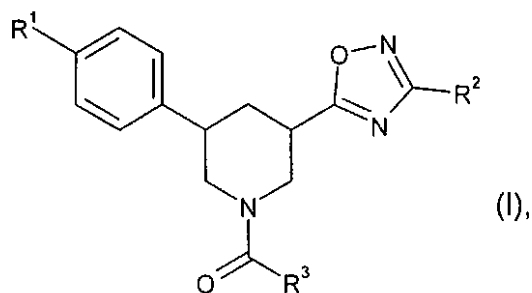
1 mg del compuesto del Ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyecciones.

Producción:

- 10 El compuesto del Ejemplo 1 se disuelve junto con polietilenglicol 400 agitando en el agua. La solución se esteriliza por filtrado (diámetro de poro de 0,22 μm) y se dispensan en condiciones asépticas en botellas de infusión esterilizadas por calor. Estas últimas se cierran con tapones de infusión y tapas engarzadas.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula

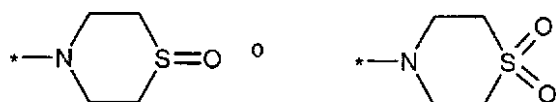


- 5 en la que

R^1 es trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o etilo,

R^2 es 2-hidroxiet-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 2-etoxiet-1-ilo, ciclopropilo o 1-metoxicicloprop-1-ilo,

- 10 R^3 es un grupo de la fórmula



en las que

* es el punto de unión al grupo carbonilo,

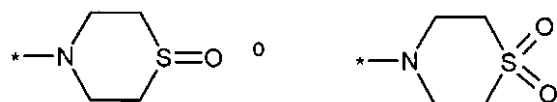
o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.

- 15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^1 es trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi o etilo,

R^2 es 2-metoxiet-1-ilo, ciclopropilo o 1-metoxicicloprop-1-ilo,

R^3 es un grupo de fórmula



en las que

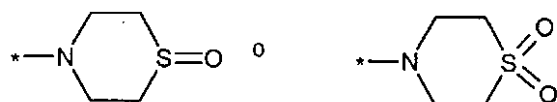
* es el punto de unión al grupo carbonilo,
o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.

- 5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

R¹ es trifluorometoxi.

R² es 2-metoxiet-1-ilo o ciclopropilo,

R³ es un grupo de fórmula



10

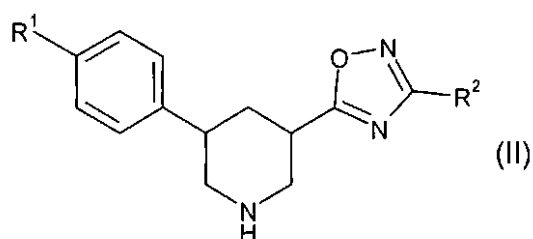
en la que

* es el punto de unión al grupo carbonilo,
o una de sus sales, solvatos o solvatos de sus sales.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
15 caracterizado porque el sustituyente de fenilo y el sustituyente de 1,2,4-oxadiazol-5-ilo que están unidos al anillo piperidina están la posición cis el uno respecto al otro.

5. Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de
sus sales, solvatos o solvatos de sus sales de acuerdo con la
20 reivindicación 1, caracterizado porque

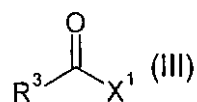
[A] un compuesto de fórmula



en la que

R¹ y R² son cada uno como se ha definido en la reivindicación 1

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



5

en la que

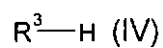
R³ es como se ha definido en la reivindicación 1, y

X¹ es halógeno, preferentemente bromo o cloro, o hidroxilo o 4-nitrofenoxi,

10

o

[B] un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar en la primera etapa con cloroformiato de 4-nitrofenilo y en la segunda etapa con un compuesto de fórmula



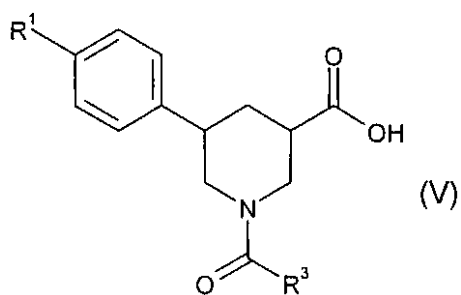
15

en la que

R³ es como se ha definido en la reivindicación 1,

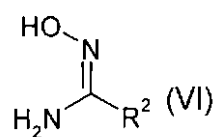
o

[C] un compuesto de fórmula



en la que

R¹ y R³ son cada uno como se ha definido en la reivindicación 1,
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

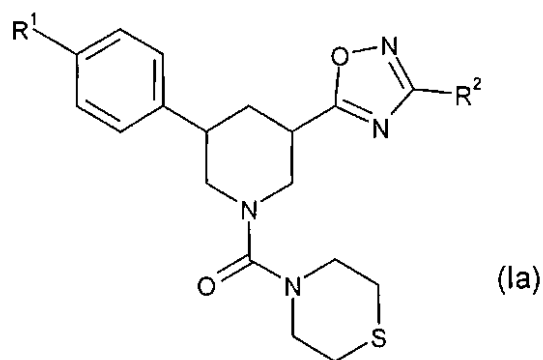


5

en la que

R² es como se ha definido en la reivindicación 1,
o

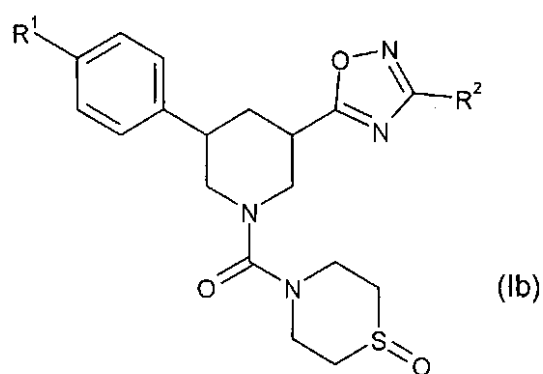
[D] un compuesto de fórmula



10

en la que

R¹ y R² son cada uno como se ha definido en la reivindicación 1,
se hace reaccionar con 0,8 a 1,1 equivalentes de ácido *meta*-
cloroperbenzoico para dar un compuesto de la fórmula

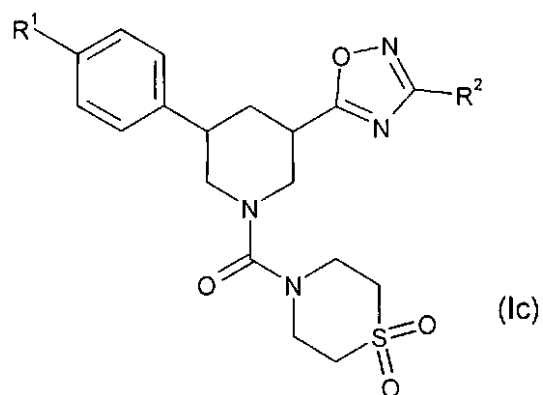


en la que

R^1 y R^2 son cada uno como se ha definido en la reivindicación 1,

o

- 5 [E] un compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con 2,0 a 3,0 equivalentes de ácido *meta*-cloroperbenzoico para dar un compuesto de fórmula



en la que

- 10 R^1 y R^2 son cada uno como se ha definido en la reivindicación 1,
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.
7. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para producir un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de

enfermedades.

8. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
1 a 4 para producir un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de
trastornos cardiovasculares, trastornos tromboembólicos y/o trastornos
5 tumorales.
9. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
1 a 4 para prevenir la coagulación sanguínea *in vitro*.
10. Medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 4 junto con un excipiente inerte no tóxico
10 farmacéuticamente aceptable.
11. Medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 4 junto con un ingrediente activo adicional.
12. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 ó 11 para el
tratamiento y/o profilaxis de trastornos cardiovasculares, trastornos
15 tromboembólicos y/o trastornos tumorales.
13. Procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos
tromboembólicos en seres humanos y animales usando una cantidad
anticoagulante de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 4, de un medicamento de acuerdo con
20 cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 o de un medicamento
obtenido de acuerdo con la reivindicación 7 ó 8.
14. Procedimiento para prevenir la coagulación sanguínea *in vitro*,
caracterizado porque se añade una cantidad anticoagulante de un
compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

Piperidinas sustituidas

Resumen

- 5 La invención se refiere a nuevas piperidinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, al uso de las mismas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y al uso de las mismas para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiovasculares y enfermedades tumorales.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111383

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 13:08:11

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	410761131	16/11/2011	24.050.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: Pc1 / 6P2010 / 008024
Expediente: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161608- -00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:05:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 196

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 16 de 2011 - 13:09:34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0085286

Bogotá D.C., Septiembre 01 de 2011 - 12:20:13

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	* VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406564303	01/09/2011	14.118.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
3	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	81.000.00
				\$81.000.00

SON: **OCHENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PCT/EP2010/1003024
Expediente: _____*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161608-00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:05:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 1 de 2011 - 12:20:15

143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0070753

Bogotá D.C., Julio 22 de 2011 - 11:33:22

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444386670	22/07/2011	16.423.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PCJ/EP2010/003024
Expediente: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161608-00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:05:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 22 de 2011 - 11:33:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____
 (51) Clasificación Internacional: _____

(71) Solicitante(s) **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

(72) Inventor(es): **HEIMBACH, Dirk; RÖHRIG, Susanne; CANCHO GRANDE, Yolanda; BENDER, Eckhard; ZIMMERMANN, Katja; BUCHMÜLLER, Anja; GERDES, Christoph; GNOTH, Mark Jean; GERICKE, Kersten Matthias; JESKE, Mario**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
		10 2009 022 894.2		27/05/2009		DE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **27/12/11**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

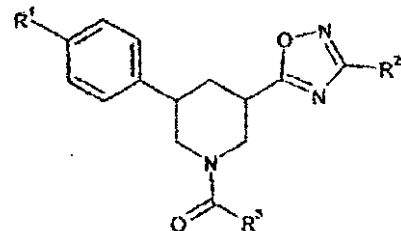
Fecha de presentación de la solicitud: **18 - 05 - 10**

No. de solicitud **PCT/EP2010/003024**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **02 - 12 - 10**

No. Publicación **WO 2010/136138 A1**



(54) Título: **PIPERIDINAS SUSTITUIDAS**

(57) Resumen: La invención se refiere a nuevas piperidinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, al uso de las mismas para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y al uso de las mismas para la producción de medicamentos para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de trastornos cardiovasculares y trastornos tumorales. **CONTINUA AL RESPALDO**

794

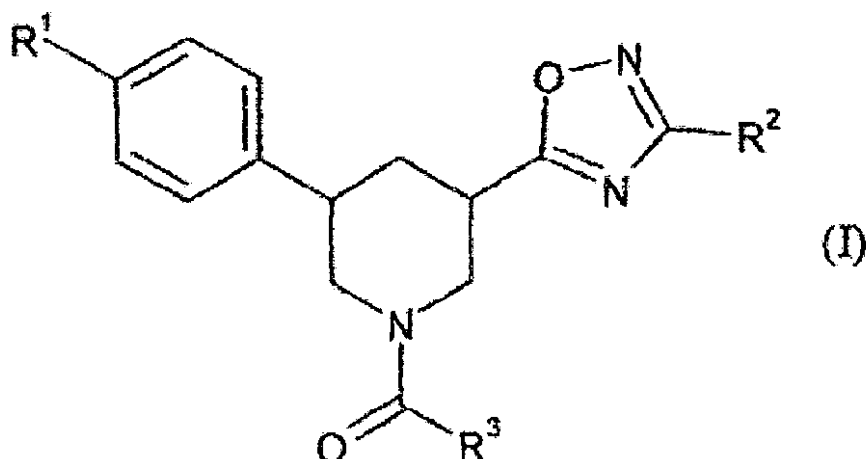
105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES					
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS					
PATENTE DE INVENCION <u> X </u> PCT <u> X </u> MODELO DE UTILIDAD <u> </u> DISEÑO INDUSTRIAL <u> </u>					
(21) N° de solicitud:			(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante (s): BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT					
(72) Inventor(es) HEIMBACH, Dirk; RÖHRIG, Susanne; CANCHO GRANDE, Yolanda; BENDER, Eckhard; ZIMMERMANN, Katja; BUCHMÜLLER, Anja; GERDES, Christoph; GNOTH, Mark Jean; GERICKE, Kersten Matthias; JESKE, Mario					
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS					
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		10 2009 022 894.2		27/05/2009	DE
(85) Fecha inicio fase nacional: 27/12/11				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 02 - 12 - 10 Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud: 18 - 05 - 10				N° publicación: WO 2010/136168 A1	
No. de solicitud PCT/EP2010/003024					
(54) Título: PIPERIDINAS SUSTITUIDAS					

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s): BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10 2009 022 894.2	(32) Fecha 27/05/09	(33) País DE
		(72) Inventor(es) HEIMBACH, Dirk; RÖHRIG, Susanne; CANCHO GRANDE, Yolanda; BENDER, Eckhard; ZIMMERMANN, Katja; BUCHMÜLLER, Anja; GERDES, Christoph; GNOTH, Mark Jean; GERICKE, Kersten Matthias; JESKE, Mario	
		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha límite inicio fase nacional 27/12/11		(87) Publicación Internacional Fecha: 02-12-10 N° publicación: WO 2010/136138 A1	
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 18-05-10 No. de solicitud PCT/EP2010/003024			
(54) Título:		PIPERIDINAS SUSTITUIDAS	

Resumen:

La invención se refiere a nuevas piperidinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, al uso de las mismas para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y al uso de las mismas para la producción de medicamentos para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de trastornos cardiovasculares y trastornos tumorales.





No. 11-161608- -00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:05:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE(IYI) Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

3

0

PATENTE DE INVENCION ☐ MOD

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	