



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161612- -00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:07:33

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 285

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 284

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

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. 11-161612- -00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:07:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 285

Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

Nombre: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstr 178, 13353, BERLIN, ALEMANIA

Nacionalidad o domicilio: BERLIN, ALEMANIA

Lugar de Constitución: BERLIN, ALEMANIA

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número:

Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202
BOGOTA D.C., COLOMBIA

Teléfono: 2444096 Fax: 2442496

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
BOGOTA

Nombre:

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio:

VER HOJA ANEXA

PCT '(86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/003059

Fecha: 19 - 05 - 10

Publicacion Internacional No. WO 2010/136144 A1

Fecha: 02 - 12 - 10

Título (54)

PIPERIDINAS SUSTITUIDAS

Clasificación internacional (51)

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

DE

27/05/2009

10 2009 022 896.9

Comprobante de pago No.

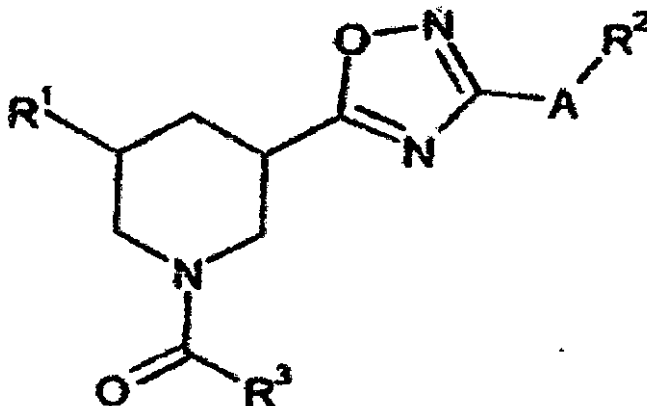
Fecha:

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

- 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**
Funckstr. 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 acredite 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 2010/136144 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.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION 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) 23 June 2010 (23.06.2010)	
Applicant's or agent's file reference BHC091018-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2010/003059	International filing date (day/month/year) 19 May 2010 (19.05.2010)
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.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
27 May 2009 (27.05.2009)	10 2009 022 896.9	DE	15 June 2010 (15.06.2010)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail PT06.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 06
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/EH5MQ9VE0

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92*bis*.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 BHC091018-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2010/003059	International filing date (day/month/year) 19 May 2010 (19.05.2010)

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, al uso de las mismas para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y al uso de las mismas para la preparación de medicamentos
5 para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de trastornos cardiovasculares y trastornos tumorales.

Los trombocitos (plaquetas de la sangre) son un factor significativo, tanto en la hemostasia fisiológica como en los trastornos tromboembólicos. En particular en el sistema arterial, las plaquetas son de importancia central en la compleja
10 interacción entre componentes de la sangre y la pared del vaso. La activación plaquetaria indeseada puede, por formación de trombos ricos en plaquetas, dar como resultado trastornos tromboembólicos y complicaciones trombóticas con estados que ponen en peligro la vida.

Uno de los más potentes activadores plaquetarios es la proteasa de coagulación sanguínea trombina, que se forma en las paredes de vasos
15 sanguíneos dañados y que, además de a la formación de fibrina, conduce a la activación de plaquetas, células endoteliales y células mesenquimatosas (Vu TKH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR, *Cell* 1991, 64, 1057-1068). En plaquetas *in vitro* y en modelos de animales, los inhibidores de la trombina
20 inhiben la agregación plaquetaria y la formación de trombos ricos en plaquetas.

En el hombre, la trombosis arterial se puede prevenir o tratar 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). De acuerdo con ello, hay
25 una alta probabilidad de que los antagonistas de la acción de la trombina sobre las plaquetas 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 sobre las células endoteliales y las células de músculo liso de los vasos, sobre los leucocitos y sobre los fibroblastos, son, posiblemente, responsables de trastornos inflamatorios y proliferativos.

- 5 Al menos algunos de los efectos celulares de la trombina están mediados por 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 la trombina y la escisión proteolítica de su extremo N-extracelular. La proteólisis expone un nuevo extremo N-terminal que tiene la
- 10 secuencia de aminoácidos SFLLRN... que, como agonista ("ligando trabado") conduce a la activación del receptor intramolecular y a la transmisión de señales intracelulares. Los péptidos derivados de la secuencia del ligando trabado se pueden usar como agonistas del receptor y, en plaquetas, conducen a activación y agregación. Otras proteasas son capaces, asimismo,
- 15 de activar el PAR-1, e 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).

En contraste con la inhibición de la actividad proteasa de la trombina con inhibidores de trombina directos, un bloqueo del PAR-1 daría como resultado

20 una inhibición de la activación plaquetaria sin reducción de la coagulabilidad de la sangre (anticoagulación).

Los anticuerpos y otros antagonistas selectivos del PAR-1 inhiben la agregación inducida por trombina de las plaquetas *in vitro* a concentraciones de trombina de bajas a intermedias (Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro

25 MJ, Ishihara H, Coughlin SR, *J. Clin. Invest.* 1999, 103, 879-887). Un receptor

de trombina adicional con posible significado para la patofisiología de procesos trombóticos, PAR-4, se identificó en plaquetas humanas y animales. En trombosis experimentales en animales con un patrón de expresión de PAR comparable al de los seres humanos, los antagonistas del PAR-1 reducen la
5 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).

En los últimos años se ha investigado la acción inhibidora de la función plaquetaria de un gran número de sustancias; pero sólo se han encontrado
10 unos pocos inhibidores de la función plaquetaria útiles en la práctica. Por tanto, existe la necesidad de productos farmacéuticos que inhiban específicamente una reacción plaquetaria incrementada sin incrementar de forma significativa el riesgo de hemorragia y, por tanto, reduzcan el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

15 Los efectos de la trombina que están mediados por el receptor PAR-1 afectan a la progresión de la enfermedad durante y después de injerto de derivación de arterias coronarias (CABG) y otras operaciones y, especialmente, operaciones con circulación extracorpórea (por ejemplo, la máquina de corazón-pulmón). Durante el curso de la operación, puede haber complicaciones hemorrágicas
20 debidas a la medicación pre o intraoperatoria con sustancias de inhibición de la coagulación y/o de inhibición de las plaquetas. Por esta razón, por ejemplo, la medicación con clopidogrel ha de interrumpirse varios días antes de una CABG. Además, como se ha mencionado, se puede desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID) o coagulopatía de consumo (debido a, por
25 ejemplo, el mayor contacto entre la sangre y las superficies sintéticas en el

caso del uso de la circulación extracorpórea o durante transfusiones de sangre), que, a su vez, pueden producir complicaciones hemorrágicas. Según el trastorno progresa, hay frecuentemente una reestenosis de las derivaciones venosas o arteriales injertadas (que pueden incluso resultar en oclusión) debido a trombosis, fibrosis de la íntima, aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias, ataque isquémico transitorio (TIA) y/o apoplejía.

En seres humanos, el receptor PAR-1 también se expresa en otras células, incluidas, por ejemplo, células endoteliales, células de músculo liso y células tumorales. Los trastornos tumorales malignos (cáncer) tienen una alta incidencia y están asociados generalmente con una mortalidad alta. Las terapias actuales logran remisión total en sólo una fracción de los pacientes y están típicamente asociadas con efectos secundarios graves. Por tanto, existe una gran necesidad de terapias más eficaces y seguras. El receptor de PAR-1 contribuye a generación de cáncer, crecimiento, invasividad y metástasis. Además, el PAR-1 expresado en células endoteliales media las señales que dan como resultado crecimiento vascular ("angiogénesis"), un proceso que es vital para permitir que un tumor crezca a un tamaño mayor de aproximadamente 1 mm³. La angiogénesis también contribuye a la generación o empeoramiento de otros trastornos incluidos, por ejemplo, trastornos de cáncer hematopoyético, degeneración macular, que conduce a ceguera y retinopatía diabética, trastornos inflamatorios, tales como artritis reumatoide y colitis.

La sepsis (o septicemia) es un trastorno frecuente con alta mortalidad. Normalmente, los síntomas iniciales de sepsis son inespecíficos (por ejemplo

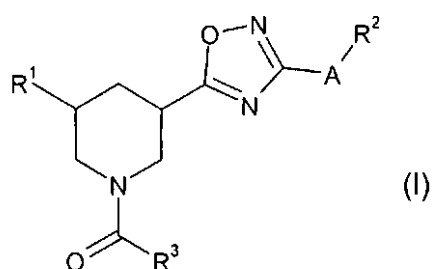
fiebre, estado general de salud reducido); sin embargo, más tarde puede haber una activación generalizada del sistema de coagulación ("coagulación intravascular diseminada" o "coagulopatía de consumo" (CID)) con la formación de microtrombos en diversos órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. La CID puede también producirse con independencia de una sepsis, por ejemplo durante el curso de operaciones o en caso de trastornos tumorales.

El tratamiento de la sepsis consiste, primero en la estricta eliminación de la causa infecciosa mediante, por ejemplo, la eliminación quirúrgica del foco y antibiosis. En segundo lugar, consiste en soporte médico intensivo temporal de los sistemas de órganos afectados. Los tratamientos de las diversas fases de esta enfermedad se han descrito, por ejemplo, en la siguiente publicación (Dellinger y col., *Crit. Care Med.* 2004, 32, 858-873). No hay tratamientos eficaces probados para la CID.

Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar nuevos antagonistas del PAR-1 para el tratamiento de trastornos, por ejemplo trastornos cardiovasculares y trastornos tromboembólicos, así como trastornos tumorales, en seres humanos y animales.

En los documentos WO 2006/012226, WO 2006/020598, WO 2007/038138, WO 2007/130898, WO 2007/101270 y US 2006/0004049 se describen piperidinas estructuralmente similares como inhibidores de la 11- β HSD1 para el tratamiento de la diabetes, trastornos tromboembólicos y apoplejía, entre otros trastornos.

Son objeto de la invención compuestos de la fórmula



en la que

A es un átomo de oxígeno o $-NR^4-$,

donde

5 R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,

o

R^2 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros,

10 pudiendo estar el heterociclo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y alquilamino C_1-C_4 ,

R^1 es fenilo,

15 pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, metilsulfonilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y alcoxycarbonilo C_1-C_4 ,

20 R^2 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo ó heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo

- sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆ y fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno y trifluorometilo,
- 10 y
- pudiendo estar el alquilo C₁-C₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, pudiendo estar el cicloalquilo y el fenilo sustituidos con 1 a 3
- 15 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo compuesto por halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,
- R³ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilamino C₃-C₇, heterocicilamino de 4 a 7 miembros, fenilamino o heteroarilamino de 5 o 6 miembros, pudiendo estar el alquilo, el alcoxi C₂-C₆ y el alquilamino sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno,
- 20 hidroxilo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, cicloalquilo
- 25

- C₃-C₇, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- y
- 5 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo, el heteroarilo, el cicloalquiloxi, el cicloalquilamino, el heterocicililamino, el fenilamino y el heteroarilamino sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi,
- 10 monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y ciclopropilo, pudiendo estar el alquilo sustituido con un sustituyente hidroxilo, y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.
- 15 Los compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, sus solvatos y los solvatos de las sales; los compuestos, abarcados por la fórmula (I), de las fórmulas siguientes y sus sales, sus solvatos y los solvatos de las sales, y los compuestos abarcados por la fórmula (I) especificados más adelante como ejemplos de realización y sus sales, sus solvatos y los solvatos
- 20 de las sales, si los siguientes compuestos, abarcados por la fórmula (I), no son ya sales, solvatos y solvatos de las sales.
- En función de su estructura, los compuestos de la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención abarca los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas
- 25 mezclas. Es posible aislar los constituyentes estereoisoméricamente uniformes

de un modo conocido a partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

Si los compuestos de la invención se pueden producir en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

- 5 En el contexto de la presente invención, las sales preferentes son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. No obstante, también están comprendidas sales que en sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que se pueden usar para, por ejemplo, el aislamiento o la purificación de los compuestos de la invención.
- 10 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con 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
- 15 naftalenodisulfónico, ácido 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 acuerdo con la invención incluyen sales de bases habituales, tales como, a modo de ejemplo y
- 20 con preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y sales de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina,
- 25 monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina,

dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina.

En el contexto de la invención, los solvatos son las formas de los compuestos de la invención que, en el estado sólido o líquido, forman un complejo mediante
5 coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos, en la que la coordinación es con agua.

Además, la presente invención también abarca profármacos de los compuestos de la invención. El término "profármacos" abarca compuestos que en sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos pero que, durante
10 su tiempo de residencia en el cuerpo, se convierten en compuestos de la invención (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente).

En el contexto de la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se definen del siguiente modo:

Alquilo per se y "alc" y "alquil" en alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo,
15 alquilaminocarbonilo y alquilsulfonilo son un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a modo de ejemplo o con preferencia, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

A modo de ejemplo y con preferencia, alcoxi es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.
20

Alquilamino es un radical alquilamino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (independientemente seleccionados), a modo de ejemplo y por preferencia, metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino y N-terc-butil-N-metilamino. Alquilamino C₁-C₄ es, por
25

ejemplo, un radical monoalquilamino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o es un radical dialquilamino que tiene, en cada caso, de 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente de alquilo.

A modo de ejemplo y con preferencia, alcoxicarbonilo es metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo.

Alquilaminocarbonilo es un radical alquilaminocarbonilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (independientemente seleccionados), a modo de ejemplo y con preferencia metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-n-propilaminocarbonilo y *N*-terc-butil-*N*-metilaminocarbonilo. Alquilaminocarbonilo C₁-C₄ es, por ejemplo, un radical monoalquilaminocarbonilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o es un radical dialquilaminocarbonilo que tiene, en cada caso, de 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

A modo de ejemplo y con preferencia, alquilsulfonilo es metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

Cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico que tiene, en general, de 3 a 7, preferentemente 5 ó 6, átomos de carbono; ejemplos de cicloalquilo preferentes son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y cicloheptilo.

Cicloalquiloxi es un grupo cicloalquilo oximonocíclico que tiene, en general, de 3 a 7, preferentemente 5 ó 6, átomos de carbono; ejemplos de cicloalquiloxi preferentes son ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

Cicloalquilamino es un grupo cicloalquilamino monocíclico que tiene, en

general, de 3 a 7, preferentemente 3 ó 4, átomos de carbono; ejemplos de cicloalquilaminos preferentes son ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino.

Heterociclilo es un radical heterocíclico, monocíclico o bicíclico, que tiene de 4 a 7 átomos de anillo y hasta 3, preferentemente hasta 2, heteroátomos y/o heterogrupos del grupo constituido por N, O, S, SO, SO₂, en el que un átomo de nitrógeno puede también formar un N-óxido. Los radicales heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Se da preferencia a los radicales heterociclilo saturados monocíclicos de 5 ó 6 miembros que tienen hasta dos heteroátomos del grupo constituido por O, N y S, a modo de ejemplo y con preferencia oxetanilo, azetidinilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piranilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, tiopiranilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxidotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo.

Heterocicilamino es un radical heterocicilamino heterocíclico monocíclico o bicíclico, que tiene de 4 a 7 átomos de anillo y de hasta 3, preferentemente de hasta 2, heteroátomos y/o grupos hetero del grupo constituido por N, O, S, SO, SO₂, en el que un átomo de nitrógeno puede también formar un N-óxido. Los radicales heterocicililos pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Se da preferencia a radicales heterociclilo saturados monocíclicos de 5 ó 6 miembros que tienen hasta dos heteroátomos del grupo constituido por O, N y S, por ejemplo y, con preferencia, oxetanilamino, azetidinilamino, pirrolidin-2-ilamino, pirrolidin-3-ilamino, tetrahidrofuranilamino, tetrahidrotienilamino,

piranilamino, piperidin-2-ilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-il-amino, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilamino, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilamino, tiopiranilamino, morfolin-2-ilamino, morfolin-3-ilamino, tiomorfolin-2-ilamino, tiomorfolin-3-ilamino, piperazin-2-ilamino.

- 5 Heteroarilo es un radical aromático monocíclico que tiene, generalmente, 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 4 heteroátomos del grupo constituido por S, O y N, donde un átomo de nitrógeno puede también formar un N-óxido, a modo de ejemplo y con preferencia tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, 10 pirazinilo.

Heteroarilamino es un radical heteroarilamino aromático monocíclico que tiene, generalmente, 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 4 heteroátomos del grupo constituido por S, O y N, en el que un átomo de nitrógeno puede también formar un N-óxido, a modo de ejemplo y con preferencia, tienilamino, 15 furilamino, pirrolilamino, tiazolilamino, oxazolilamino, isoxazolilamino, oxadiazolilamino, pirazolilamino, imidazolilamino, piridilamino, piridimidilamino, piridazinilamino, pirazinilamino.

Halógeno es flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor y cloro.

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

- 20 A es un átomo de oxígeno o $-NR^4$,
 donde
 R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,
 o
 R^2 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
 25 heterociclo de 4 a 6 miembros,

en la que el heterociclo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquilamino C₁-C₄,

- 5 R¹ es fenilo,
estando el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alcoxycarbonilo C₁-C₄,
- 10 R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo de 4 a 6 miembros,
pudiendo estar el cicloalquilo y el heterociclilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi,
- 15 y
pudiendo estar el alquilo C₁-C₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y etoxi,
- 20 R³ es cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilamino C₃-C₇, heterocicililamino de 4 a 7 miembros, fenilamino o heteroarilamino de 5 o 6 miembros,
pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo, el heteroarilo, el cicloalquilo, el cicloalquilamino, el heterocicililamino, el fenilamino y el
- 25 heteroarilamino sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

forma independiente del grupo constituido por halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi, dimetilamino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, dimetilaminocarbonilo y
5 ciclopropilo,

 pudiendo estar el metilo y el etilo sustituidos con un
 sustituyente hidroxilo,

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

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

10 A es un átomo de oxígeno o $-NR^4-$,

 donde

R^4 es hidrógeno, metilo o etilo,

 o

R^2 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
15 azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo,

 pudiendo estar el azetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo y el piperidin-1-ilo
 sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma
 independiente del grupo constituido por hidroxilo, metilo, etilo,
 metoxi y etoxi,

20 R^1 es fenilo,

 estando el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de
 forma independiente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, 1,1-
 difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi, metilo, etilo y metoxi,

R^2 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilprop-1-ilo, ciclopropilo,
25 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo u oxetan-3-ilo,

pudiendo estar el ciclopropilo y el ciclobutilo sustituidos con 1 a 2
sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo
constituido por metilo, etilo, metoxi y etoxi,

y

5 pudiendo estar el metilo y el etilo sustituidos con un sustituyente
seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y
etoxi,

R^3 es morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxidotiomorfolin-4-ilo, 1,1-
dioxidotiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxiacetidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 4-
10 cianopiperidin-1-ilo o 4-hidroxipiperidin-1-ilo,

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

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

A es un átomo de oxígeno o $-NR^4-$,
donde

15 R^4 es hidrógeno, metilo o etilo,
o

R^2 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo,

pudiendo estar el azetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo y el piperidin-1-ilo

20 sustituidos con un sustituyente hidroxilo,

R^1 es fenilo,
estando el fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo
de trifluorometilo, trifluorometoxi y etilo,

R^2 es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo u oxetan-3-ilo,

25 pudiendo estar el ciclopropilo y el ciclobutilo sustituidos con 1 a 2

- sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo
constituido por metilo y etilo,
y
pudiendo estar el metilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo,
5 y
pudiendo estar el etilo sustituido con un sustituyente seleccionado del
grupo constituido por hidroxilo y metoxi,
R³ es morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo o 4-hidroxipiperidin-1-ilo,
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.
- 10 Se da preferencia también a compuestos de la fórmula (I) en la que
A es un átomo de oxígeno,
R¹ es fenilo,
estando el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de
forma independiente del grupo constituido por flúor, trifluorometilo, 1,1-
15 difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi y etilo,
R² es metilo, etilo o isopropilo,
pudiendo estar el etilo sustituido con un sustituyente seleccionado del
grupo constituido por hidroxilo, metoxi y etoxi,
R³ es 1-oxidotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxiazetidin-
20 1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo o 4-hidroxipiperidin-1-ilo,
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.
- Se da preferencia también a compuestos de la fórmula (I) en la que
A es un átomo de oxígeno,
R¹ es fenilo,
25 estando el fenilo sustituido con un sustituyente en la posición para al

punto de unión al anillo de piperidina, seleccionado del grupo constituido por trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi y etilo,

y

5 pudiendo portar el fenilo adicionalmente un sustituyente flúor en la posición meta u orto al punto de unión al anillo de piperidina,

R^2 es metilo, etilo o isopropilo,
pudiendo estar el etilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, metoxi y etoxi,

10 R^3 es 1-oxidotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxiacetidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo o 4-hidroxipiperidin-1-ilo,

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

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

A es un átomo de oxígeno,

15 R^1 es fenilo,
estando el fenilo sustituido con un sustituyente en la posición para al punto de unión al anillo de piperidina, seleccionado del grupo constituido por trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y trifluorometoxi,

R^2 es etilo,

20 pudiendo estar el etilo sustituido con un sustituyente metoxi,

R^3 es 1-oxidotiomorfolin-4-ilo o 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo,

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

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que los sustituyentes R^1 y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo están en posiciones cis uno con el otro.

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

de carbono al que R^1 está unido tiene configuración S y el átomo de carbono al que está unido el 1,2,4-oxadiazol-5-ilo también tiene configuración S.

Se da preferencia además a compuestos de la fórmula (I) en la que A es un átomo de oxígeno.

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

A es $-NR^4-$,

donde

R^4 es hidrógeno, metilo o etilo,

o

10 R^2 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, pudiendo estar el azetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo y el piperidin-1-ilo sustituidos con un sustituyente hidroxilo.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que A es $-NR^4-$

15 donde R^4 es hidrógeno, metilo o etilo.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que A es $-NR^4-$ donde R^4 es hidrógeno.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 es fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

20 de forma independiente del grupo constituido por monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, metilsulfonilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y alcoxycarbonilo C_1-C_4 .

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 es

25 fenilo, estando el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

forma independiente del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alcoxycarbonilo C₁-C₄.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ es fenilo, estando el fenilo sustituido de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo y metoxi.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ es fenilo, estando el fenilo sustituido con un sustituyente en la posición para al punto de unión del anillo de piperidina, seleccionado del grupo constituido por trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi y etilo.

Se da además preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ es fenilo, estando el fenilo sustituido con un sustituyente en la posición para al punto de unión al anillo de piperidina, seleccionado del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi y etilo.

Se da además preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ es fenilo, estando el fenilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo en la posición para al punto de unión al anillo de piperidina.

Se da además preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ es fenilo, estando el fenilo sustituido con un sustituyente 2,2,2-trifluoroetilo en la posición para al punto de unión al anillo de piperidina.

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

R² es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilprop-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo u oxetan-3-ilo,

pudiendo estar el ciclopropilo y el ciclobutilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo

constituido por metilo, etilo, metoxi y etoxi.

y

pudiendo estar el metilo y el etilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y

5 etoxi.

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

R^2 es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo u oxetan-3-ilo,

pudiendo estar el ciclopropilo y el ciclobutilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo

10 constituido por metilo y etilo,

y

pudiendo estar el metilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo,

y

pudiendo estar el etilo sustituido con un sustituyente seleccionado del

15 grupo constituido por hidroxilo y metoxi.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 es metilo, etilo o isopropilo, pudiendo estar el etilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, metoxi y etoxi.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 es etilo,

20 pudiendo estar el etilo sustituido con un sustituyente metoxi.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R^3 es morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxidotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 4-cianopiperidin-1-ilo o 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

25 También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R^3 es

morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, 4-cianopiperidin-1-ilo o 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R³ es morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo o 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

- 5 También se da preferencia a compuestos de la fórmula (I) en la que R³ es 1-oxidotiomorfolin-4-ilo o 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo.

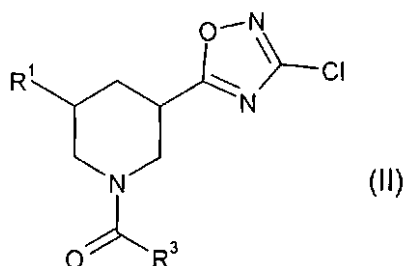
Se da preferencia además a compuestos de la fórmula (I) en la que R³ es 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo.

- Las definiciones de radicales individuales especificadas en las combinaciones
10 respectivas o las combinaciones preferentes de radicales están, independientemente de las combinaciones respectivas de los radicales especificados, también reemplazadas según se desee por definiciones de radicales de otras combinaciones.

- Se da preferencia muy particular a combinaciones de dos o más de los
15 intervalos preferentes mencionados en lo que antecede.

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

[A] compuestos de la fórmula

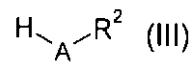


20

en la que

R¹ y R³ son, cada uno, como se ha definido en lo que antecede

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



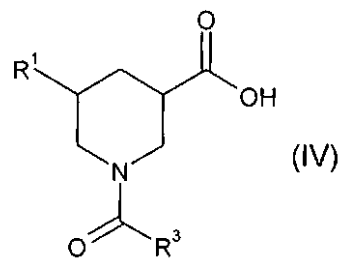
en la que

A y R² tienen el significado indicado anteriormente

5

o

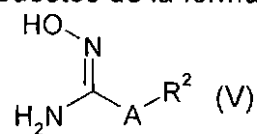
[B] compuestos de la fórmula



en la que

10 R¹ y R³ son, cada uno, como se ha definido en lo que antecede

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



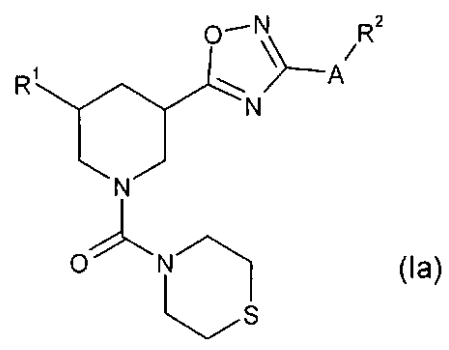
en la que

A y R² tienen el significado indicado anteriormente

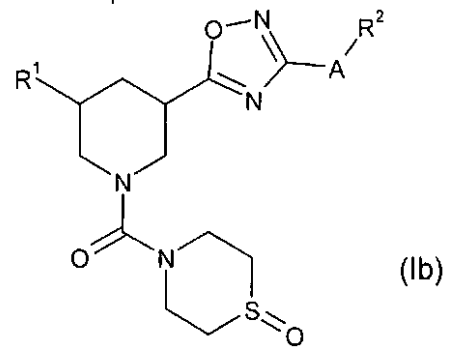
15

o

[C] compuestos de la fórmula

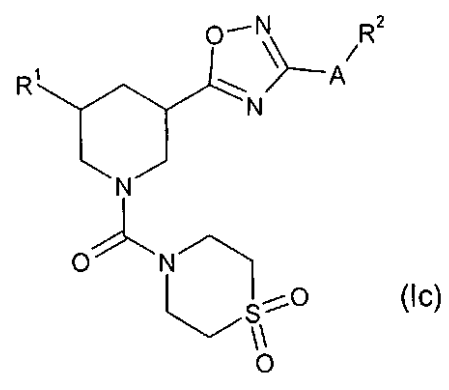


en la que
A, R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente
se hacen reaccionar con 0,8 a 1,1 equivalentes de ácido *meta*-
5 cloroperbenzoico para dar compuestos de la fórmula



en la que
A, R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente

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

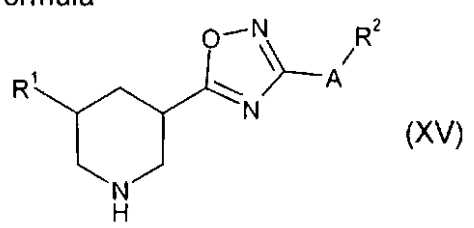


en la que

A, R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente

5 o

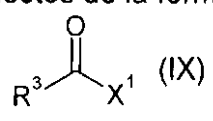
[E] compuestos de la fórmula



en la que

A, R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente

10 se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



en la que

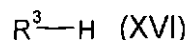
R³ tiene el significado indicado anteriormente y

X¹ es halógeno, preferentemente bromo o cloro, o hidroxilo o 4-nitrofenoxi,

15

o

[F] compuestos de la fórmula (XV) se hacen reaccionar en la primera etapa con cloroformiato de 4-nitrofenilo y, en la segunda etapa, con compuestos de la fórmula



- 5 en la que
 R^3 tiene el significado indicado anteriormente.

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

- 10 En el caso de que A sea un átomo de oxígeno, la reacción de acuerdo con el procedimiento [A] se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, opcionalmente en presencia de un tamiz molecular, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas desde la temperatura ambiente hasta 100 °C a presión estándar.

- 15 Los disolventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como éter de dietilo, dioxano o tetrahidrofurano, dándose preferencia al dioxano.

Las bases son, por ejemplo, base de fosfaceno P_4 , o alcóxidos tales como metóxido sódico o etóxido sódico, u otras bases tales como hidruro sódico, dándose preferencia a la base de fosfaceno P_4 .

- 20 Cuando se usan alcóxidos como la base, la reacción se efectúa en el correspondiente alcohol como disolvente.

En el caso de que A sea $-NR^4-$, la reacción de acuerdo con el procedimiento [A] se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, opcionalmente con un exceso del compuesto de la fórmula (III), para dar el compuesto de la fórmula

- 25 (II), opcionalmente en un microondas, preferentemente en un intervalo de

temperaturas desde 50°C a 200°C a una presión estándar de 500 kPa.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, alcoholes tales como etanol o metanol, u otros disolventes tales como dimetilsulfóxido, dimetilformamida o N-metilpirrolidona, dándose preferencia al etanol.

- 5 Los compuestos de la fórmula (III) se conocen o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.

La reacción de acuerdo con el procedimiento [B] se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, en presencia de un reactivo de deshidratación, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de

- 10 temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes a presión estándar.

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

- Reactivos deshidratantes adecuados en este contexto son, por ejemplo, *N,N'*-dietilo, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-d ciclohexilcarbodiimida, *N*-(3-
20 dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilpoliestireno (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-
25 etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido propanofosfónico, o

- cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(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 hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PYBOP), o *N*-hidroxisuccinimida, o mezclas de éstos con bases.
- 10 Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico o hidrogenocarbonato potásico, o bases orgánicas tales como trialquilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, dándose preferencia a la
- 15 diisopropiletilamina.
- Preferentemente, la condensación se realiza con HATU en presencia de diisopropiletilamina o, como alternativa, sólo con carbonildiimidazol.
- Los compuestos de la fórmula (V) se conocen o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.
- 20 La reacción de acuerdo con el procedimiento [C] se realiza, generalmente, en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas desde la temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes a presión estándar.
- El ácido *meta*-cloroperbenzoico se usa, preferentemente, en una cantidad de 0,9 a 1,0 equivalentes.
- 25 Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales

como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano. Se da preferencia al cloruro de metileno.

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

El ácido *meta*-cloroperbenzoico se usa, preferentemente, 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, hidrocarburos halogenados, tales
10 como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano. Se da preferencia al cloruro de metileno.

Cuando X^1 es halógeno, la reacción de acuerdo con el procedimiento [E] se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de -30°C a 50°C a
15 presión estándar.

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

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

20 Cuando X^1 es hidroxilo, la reacción de acuerdo con el procedimiento [E] se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, en presencia de un reactivo deshidratante, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de 30°C a 50°C a presión estándar.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos hidrogenados tales
25 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.

- Reactivos deshidratantes adecuados en este contexto son, por ejemplo, *N,N'*-dietilo, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-d ciclohexilcarbodiimida, *N*-(3-
 5 dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilpoliestireno (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-
 10 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 benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU),
 15 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-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), o *N*-hidroxisuccinimida, o mezclas de éstos con bases.
- 20 Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico o hidrogenocarbonato potásico, o bases orgánicas tales como trialquilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.
- 25 Preferentemente la condensación se realiza con HATU o con EDC en

presencia de HOBt.

Cuando X¹ es 4-nitrofenoxi, la reacción de acuerdo con el procedimiento [E] se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, opcionalmente en presencia de una base, opcionalmente en un microondas, preferentemente en un intervalo
5 de temperatura de 50°C a 200°C a presión de estándar a 500 kPa.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, N-metilpirrolidona, dioxano o dimetilformamida, dándose preferencia N-metilpirrolidona.

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

10 Los compuestos de la fórmula (IX) se conocen o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.

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

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

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

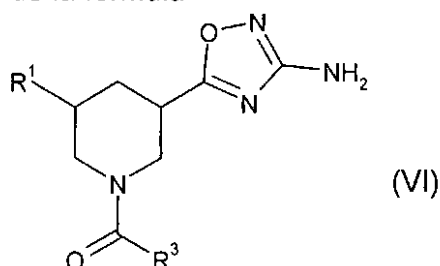
La reacción de la segunda etapa de acuerdo con el procedimiento [F] se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, opcionalmente en presencia de una base, opcionalmente en un microondas, preferentemente en un intervalo
25 de temperatura de 50°C a 200°C a presión de estándar a 500 kPa.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o N-metilpirrolidona; se da preferencia a dimetilformamida.

Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico, dándose preferencia a carbonato potásico.

Los compuestos de la fórmula (XVI) se conocen o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.

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



en la que

R¹ y R³ tienen el significado indicado anteriormente, con solución de cloruro de hidrógeno y nitrito sódico.

La reacción se efectúa, preferentemente, en un intervalo de temperatura de 0 °C hasta el reflujo de los disolventes a presión estándar.

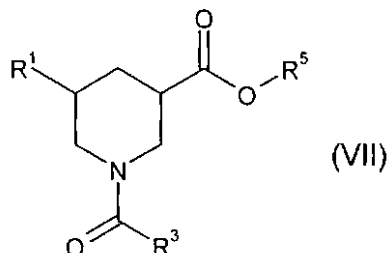
Los compuestos de la fórmula (VI) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (IV) con hemisulfato de hidroxiguanidina hemihidrato.

La reacción se efectúa tal como se ha descrito para el procedimiento [B], opcionalmente en presencia de tamiz molecular.

Se da preferencia a realizar la condensación con PYBOP en presencia de

diisopropiletilamina y tamiz molecular.

Los compuestos de la fórmula (IV) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



5 en la que

R^1 y R^3 tienen el significado indicado anteriormente y

R^5 es metilo o etilo,

con una base.

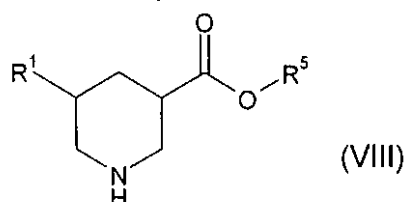
Generalmente, la reacción se efectúa en disolventes inertes, en presencia de
10 una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes a presión estándar.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como éter de dietilo, éter
15 de metil terc-butilo, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas del disolvente con agua, dándose preferencia a metanol o a metanol con un equivalente de agua, o una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

20 Las bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, de litio o potásico, o carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de cesio, carbonato sódico o potásico, o alcóxidos, tales como terc-butóxido de

potasio o de sodio, dándose preferencia al hidróxido de litio o al terc-butóxido de potasio.

Los compuestos de la fórmula (VII) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula

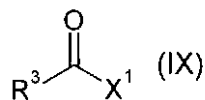


5

en la que

R^1 y R^5 tienen el significado indicado anteriormente

con compuestos de la fórmula



10 en la que

R^3 tiene el significado indicado anteriormente y

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

15 Cuando X^1 es halógeno, la reacción se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de -30°C a 50°C a presión estándar.

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

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

Cuando X^1 es hidroxilo, la reacción se efectúa, generalmente, en disolventes

inertes, en presencia de un reactivo deshidratante, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de 30°C a 50°C a presión estándar.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos hidrogenados 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.

Reactivos deshidratantes adecuados en este contexto son, por ejemplo, *N,N'*-dietilo, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilpoliestireno (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 hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(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 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 éstos con bases.

Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo

carbonato sódico o carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico o hidrogenocarbonato potásico, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

- 5 Preferentemente la condensación se realiza con HATU o con EDC en presencia de HOBt.

Cuando X^1 es 4-nitrofenoxi, la reacción se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, opcionalmente en presencia de una base, opcionalmente en un microondas, preferentemente en un intervalo de temperatura de 50°C a

- 10 200°C a presión de estándar a 500 kPa.

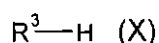
Los disolventes inertes son, por ejemplo, *N*-metilpirrolidona, dioxano o dimetilformamida, dándose preferencia *N*-metilpirrolidona.

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

- 15 Los compuestos de la fórmula (IX) se conocen o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.

En un procedimiento alternativo, los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (VIII) en la primera etapa con cloroformiato de 4-nitrofenilo y en la segunda etapa con compuestos

- 20 de la fórmula



en la que

R^3 tiene el significado indicado anteriormente.

- 25 La reacción de la primera etapa se efectúa, generalmente, en disolventes

inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 50°C a presión estándar.

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

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

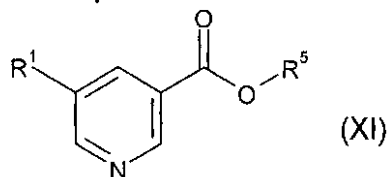
La reacción de la segunda etapa se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, opcionalmente en presencia de una base, opcionalmente en un microondas, preferentemente en un intervalo de temperatura de 50°C a 200°C a presión de estándar a 500 kPa.

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

Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico, dándose preferencia a carbonato potásico.

Los compuestos de la fórmula (X) se conocen o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.

Los compuestos de la fórmula (VIII) se conocen o se pueden preparar mediante hidrogenación de compuestos de la fórmula



en la que

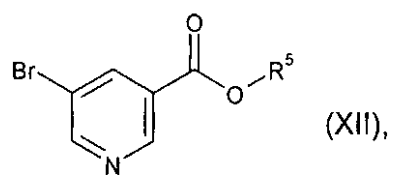
R¹ y R⁵ tienen el significado indicado anteriormente.

Generalmente, la hidrogenación se efectúa con un agente reductor en disolventes inertes, opcionalmente con adición de ácido, tales como ácidos
5 minerales y ácidos carboxílicos, preferentemente ácido acético, preferentemente en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes y en un intervalo de presión desde presión estándar a 10.000 kPa, preferentemente a presión estándar o a 5000-8000 kPa.

- 10 Un agente reductor preferente es hidrógeno con paladio sobre carbón activado, con rodio sobre carbón activado, con rutenio sobre carbón activado o catalizadores mixtos de los mismos, o hidrógeno con paladio sobre alumbre con rodio sobre alumbre, o hidrógeno con paladio sobre carbón activado y óxido de platino (IV), dándose preferencia a hidrógeno con paladio sobre
15 carbón activado o con rodio sobre carbón activado o hidrógeno con paladio sobre carbón activado y óxido de platino (IV). También es posible hidrogenar bajo presión con hidrógeno y óxido de platino (IV) solos.

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

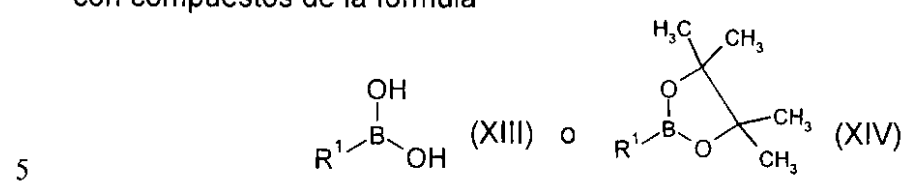
Los compuestos de la fórmula (XI) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

R^5 tiene el significado indicado anteriormente

con compuestos de la fórmula



en las que

R^1 tiene el significado indicado anteriormente.

Generalmente, la reacción se efectúa en disolventes inertes, en presencia de
 10 un catalizador, opcionalmente en presencia de un reactivo adicional, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta el reflujo del disolvente a presión estándar.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos, tales como benceno,
 15 xileno o tolueno, u otros disolventes, tales como nitrobenceno, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o *N*-metilpirrolidona; opcionalmente se añade un poco de agua a estos disolventes. Se da preferencia a tolueno con agua o a una mezcla de 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida y agua.

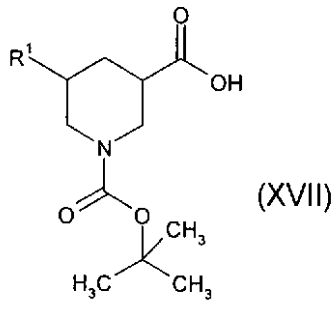
20 Los catalizadores son, por ejemplo, catalizadores de paladio habituales para las condiciones de la reacción de Suzuki, dándose preferencia a catalizadores

tales como, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetraquistrifenilfosfinapaladio (0), acetato de paladio (II) o cloruro de bis(difenilfosfinoferrocenil)paladio (II).

Reactivos adicionales son, por ejemplo, acetato de potasio, carbonato de cesio, potasio o sodio, hidróxido de bario, terc-butóxido de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio o fosfato de potasio, o mezclas de los mismos, dándose preferencia a fluoruro de potasio o carbonato de sodio, o a una mezcla de fluoruro de potasio o carbonato de potasio.

Los compuestos de las fórmulas (XII), (XIII) y (XIV) se conocen o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida apropiados.

Los compuestos de la fórmula (XV) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente en la primera etapa con compuestos de la fórmula (V) y en la segunda etapa con un ácido.

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

La reacción de la segunda etapa se efectúa, generalmente, en disolventes

inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta 60 °C a presión estándar.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, o éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, dándose preferencia a cloruro de metileno.

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

Los compuestos de la fórmula (XVII) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (VIII) en la primera etapa con dicarboxilato de di-*terc*-butilo y en la segunda etapa con una base.

La reacción de la primera etapa se efectúa, generalmente, en disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente a 50°C a presión estándar.

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

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

La reacción de la segunda etapa se efectúa en disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes a presión estándar.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como éter de dietilo, éter

de metil terc-butilo, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahydrofurano, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas del disolvente con agua, dándose preferencia a metanol o a metanol con un equivalente de agua, o una mezcla

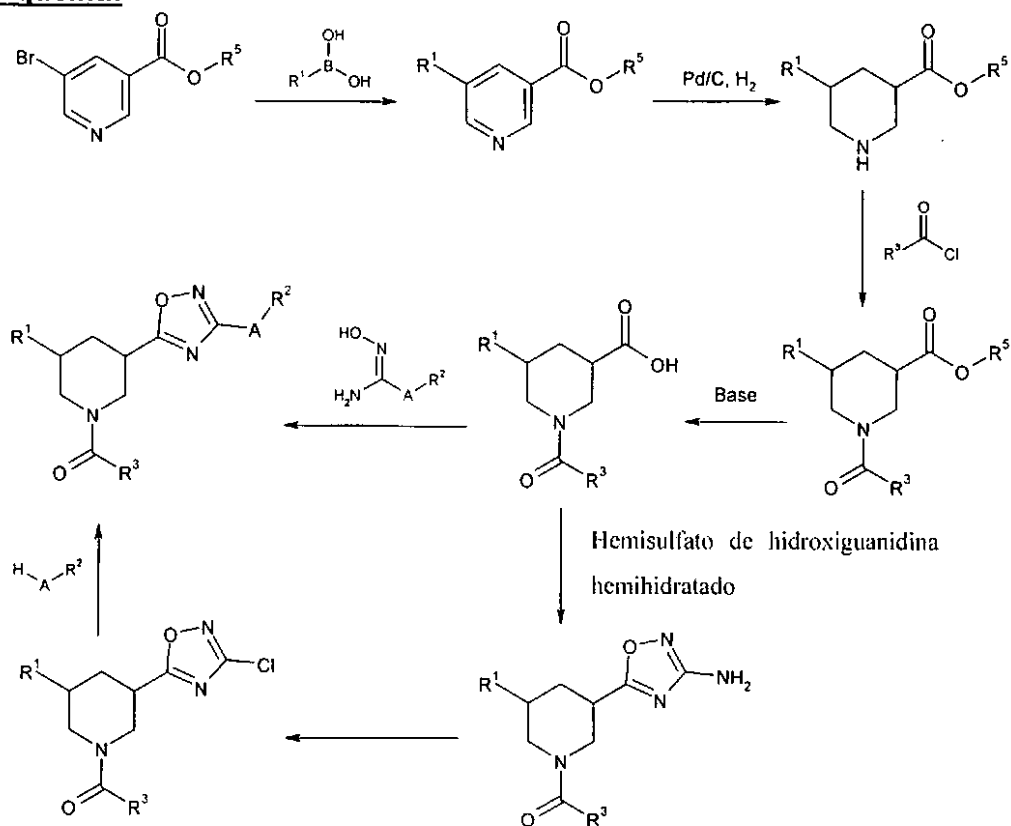
5 de tetrahydrofurano y agua.

Las bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, de litio o potásico, o carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de cesio, carbonato sódico o potásico, o alcóxidos, tales como terc-butóxido de potasio o de sodio, dándose preferencia al hidróxido de litio o al terc-butóxido

10 de potasio.

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

Esquema:



Los compuestos de la invención exhiben un espectro útil e imprevisible de acción farmacológica y farmacocinética. Son antagonistas selectivos del receptor PAR-1 que actúan, en particular, como inhibidores de la agregación plaquetaria, como inhibidores de la activación de las células endoteliales, como inhibidores de la proliferación de las células de músculo liso y como inhibidores del crecimiento tumoral. Para algunos de los trastornos mencionados, por ejemplo trastornos cardiovasculares con elevado riesgo tromboembólico, la protección permanente mediante antagonismo del PAR-1 con manipulación simultáneamente simple de la medicación es de gran importancia. Los antagonistas del PAR-1 de la presente invención exhiben una acción

prolongada tras la administración oral sencilla, es decir una acción que dura al menos 16 horas.

Por tanto, son adecuados para usar como medicamentos para tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

- 5 La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de la invención para tratamiento y/o profilaxis de trastornos, preferentemente de trastornos tromboembólicos y/o complicaciones tromboembólicas.

Los "trastornos tromboembólicos" en el sentido de la presente invención incluyen, en particular, trastornos tales como infarto de miocardio con elevación
10 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 reestenosis después de intervenciones coronarias tales como angioplastia, implantaciones de endoprótesis vasculares o derivación aortocoronaria, enfermedades de oclusión arterial periférica, embolias
15 pulmonares, trombosis venosas profundas y trombosis de venas renales, ataques isquémicos transitorios y, también, apoplejía trombótica y tromboembólica.

Por tanto, las sustancias son también adecuadas para prevención y tratamiento de tromboembolias cardíogenas, por ejemplo isquemias
20 cerebrales, apoplejía y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes, por ejemplo fibrilación auricular, y aquéllos sometidos a cardioversión, y también en pacientes con trastornos de las válvulas cardíacas o con objetos intravasculares, por ejemplo válvulas cardíacas artificiales, catéteres,
25 contrapulsación con globo intraaórtico y sondas para marcapasos.

También pueden producirse complicaciones tromboembólicas en relación con anemias hemolíticas microangiopáticas, circulación extracorpórea, por ejemplo hemodiálisis, hemofiltración, dispositivos de ayuda ventricular y corazones artificiales, así como prótesis de válvulas cardíacas.

- 5 Además, los compuestos de la invención también se usan para influir sobre la curación de heridas, para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos vasculares ateroscleróticos y trastornos inflamatorios, tales como trastornos reumáticos del sistema locomotor, de enfermedades cardíacas coronarias, de insuficiencia cardíaca, de hipertensión, de trastornos inflamatorios, por ejemplo asma,
- 10 EPOC, trastornos pulmonares inflamatorios, glomerulonefritis y trastornos intestinales inflamatorios y, además, también para la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, trastornos autoinmunitarios, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

- Además, los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir el
- 15 crecimiento tumoral y la metastasización, para microangiopatías, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otros trastornos microvasculares y, también, para la prevención y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas, por ejemplo tromboembolias venosas, para pacientes con tumores, en particular para aquéllos sometidos a
- 20 intervenciones quirúrgicas mayores o a quimio o radioterapia.

- Los compuestos de la invención son además adecuados para el tratamiento del cáncer. Entre los trastornos cancerosos se incluyen: carcinomas (incluido
- cáncer de mama, carcinomas hepatocelulares, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer del colon y melanomas), linfomas (por ejemplo linfomas no
- 25 Hodgkin y micosis fungoides), leucemias, sarcomas, mesoteliomas, cáncer de

cerebro (por ejemplo gliomas), germinomas (por ejemplo cáncer testicular y cáncer ovárico), coriocarcinomas, cáncer renal, cáncer del páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer endometrial, cáncer del cérvix, cáncer de la vejiga, cáncer de estómago y mieloma múltiple.

- 5 Además, el PAR-1 expresado en células endoteliales media las señales que dan como resultado crecimiento vascular ("angiogénesis"), un proceso que es vital para permitir que un tumor crezca a un tamaño mayor de aproximadamente 1 mm³. La inducción de la angiogénesis es también relevante para otros trastornos; incluidos trastornos del tipo reumático (por
- 10 ejemplo artritis reumatoide), trastornos pulmonares (por ejemplo fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, en particular hipertensión arterial pulmonar, trastornos caracterizados por oclusión pulmonar), aterosclerosis, rotura de placas, retinopatía diabética y degeneración macular húmeda.

- Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de
- 15 la sepsis. La sepsis (o septicemia) es un trastorno frecuente con alta mortalidad. Normalmente, los síntomas iniciales de sepsis son inespecíficos (por ejemplo fiebre, estado general de salud reducido), pero, más tarde, puede haber una activación generalizada del sistema de coagulación ("coagulación intravascular diseminada" o "coagulopatía de consumo", en lo sucesivo
- 20 denominada "CID") con la formación de microtrombos en diversos órganos y complicaciones de sangrado secundarias. Además, puede haber daño endotelial con incremento de la permeabilidad de los vasos y difusión de fluidos y proteínas hacia el espacio extravasal. Según empeora el trastorno, puede haber disfunción de órganos o fallo de órganos (por ejemplo fallo de
- 25 riñón, fallo de hígado, fallo respiratorio, déficit del sistema nervioso central y

- fallo del sistema cardíaco/circulatorio) e incluso fallo multiorgánico. En principio, esto puede afectar a cualquier órgano; las disfunciones de órganos y los fallos de órganos encontrados con más frecuencia son los del pulmón, el riñón, el sistema cardiovascular, el sistema de coagulación, el sistema nervioso central, las glándulas endocrinas y el hígado. La sepsis puede estar asociada con un "síndrome disneico agudo" (en adelante en el presente documento SDA). El SDA también puede producirse con independencia de la sepsis. El "shock séptico" es la aparición de hipotensión que tiene que tratarse y facilita el daño orgánico adicional que se asocia con un empeoramiento del pronóstico.
- Los patógenos pueden ser bacterias (gramnegativas y grampositivas), hongos, virus y/o eucariotas. El sitio de entrada de la infección principal puede ser neumonía, una infección del tracto urinario y peritonitis, por ejemplo. La infección puede estar asociada, aunque no necesariamente, con bacteriemia.
- La sepsis se define como la presencia de una infección y un "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (en adelante en el presente documento referido como "SRIS"). El SRIS tiene lugar durante infecciones, pero también durante otros estados tales como heridas, quemaduras, choque, intervenciones quirúrgicas, isquemia, pancreatitis, reanimación o tumores. La definición del ACCP/SCCM Consensus Conference Committee de 1992 (*Crit. Care Med.* 1992, 20, 864-874) describe los síntomas necesarios para el diagnóstico del "SRIS" y la medición de parámetros (incluido un cambio en la temperatura corporal, incremento de la frecuencia cardíaca, dificultades respiratorias y cambios en los valores sanguíneos). La última (2001) Conferencia SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions mantiene esencialmente los criterios, pero perfecciona finamente los detalles

(Levy y col., Crit. Care Med. 2003, 31, 1250-1256).

La CID y el SRIS se pueden producir durante la sepsis, pero también como resultado de intervenciones quirúrgicas, trastornos tumorales, quemaduras u otras lesiones. En el caso de la CID, hay una activación masiva del sistema de coagulación en la superficie de las células endoteliales dañadas, las superficies de cuerpos extraños o el tejido extravascular dañado. Como una consecuencia, hay coagulación en vasos pequeños de diversos órganos con hipoxia y la subsiguiente 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 que puede resultar en un sangrado abundante.

Además, los compuestos de la invención también se pueden usar para prevenir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo para conservar los productos de sangre y plasma, para limpiar/pre-tratar catéteres y otros dispositivos e instrumentos médicos, incluida la circulación extracorpórea, para recubrir superficies sintéticas de ayudas e instrumentos médicos usados *in vivo* o *ex vivo* o para muestras biológicas que contienen plaquetas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para recubrir instrumentos médicos e implantes, por ejemplo catéteres, prótesis, endoprótesis o válvulas cardíacas artificiales. Los compuestos de la invención pueden fijarse firmemente a la superficie o, para acción local, para su liberación durante un cierto periodo de tiempo desde un recubrimiento transportador al entorno inmediato.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de los

trastornos mencionados en lo que antecede.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos mencionados en lo que antecede.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos mencionados en lo que antecede, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

10 Otro objeto de la presente invención son 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 en lo que antecede. Los ingredientes activos adecuados para combinaciones incluyen, a modo de ejemplo y con preferencia:

15 bloqueantes de los canales de calcio, por ejemplo besilato de amlodipino (por ejemplo, Norvasc®), felodipino, diltiazem, verapamilo, nifedipino, nicardipino, nisoldipino y bepridil;

iomerizina;

estatinas, por ejemplo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina,

20 pravastatina, rosuvastatina y simvastatina;

inhibidores de la absorción de colesterol, por ejemplo ezetimibe y AZD4121;

inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol ("CETP"), por ejemplo torcetrapib;

heparinas de peso molecular bajo, por ejemplo dalteparina de sodio,

25 ardeparina, certoparina, enoxaparina, parnaparina, tinzaparina, reviparina y

- nadroparina;
- otros anticoagulantes, por ejemplo warfarina, marcumar, fondaparinux;
- antiarrítmicos, por ejemplo dofetilida, ibutilida, metoprolol, tartrato de metoprolol, propranolol, atenolol, ajmalina, disopiramida, prajmalina,
- 5 procainamida, quinidina, esparteína, aprindina, lidocaína, mexiletina, tocamida, encamida, flecamida, lorcamida, moricizine, propafenona, acebutolol, pindolol, amiodarona, tosilato de bretilio, bunaftina, sotalol, adenosina, atropina y digoxina;
- agonistas alfa-adrenérgicos, por ejemplo mesilato de doxazosina, terazoson y
- 10 prazosina;
- bloqueantes beta-adrenérgicos, por ejemplo carvedilol, propranolol, timolol, nadolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol, betaxolol, acebutolol y bisoprolol;
- antagonistas de aldosterona, por ejemplo eplerenona y espironolactona;
- 15 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ("inhibidores de la ECA"), por ejemplo moexiprilo, clorhidrato de quinapril, ramipril, lisinopril, clorhidrato de benazepril, enalapril, captopril, espirapril, perindopril, fosinopril y trandolapril;
- bloqueantes del receptor de angiotensina II ("BRA"), por ejemplo olmesartán-medoxomilo, candesartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, losartán y
- 20 eprosartán;
- antagonistas de endotelina, por ejemplo tezosentán, bosentán y sitaxsentán-sodio;
- inhibidores de la endopeptidasa neutra, por ejemplo candoxatrilo y ecadotrilo;
- 25 inhibidores de fosfodiesterasa, por ejemplo milrinona, teofilina, vinpocetina,

- EHNA (eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina), sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo;
 fibrinolíticos, por ejemplo reteplasa, alteplasa y tenecteplasa;
 antagonistas de GP IIb/IIIa, por ejemplo integrilina, abciximab y tirofiban;
 inhibidores directos de la trombina, por ejemplo AZD0837, argatroban,
 5 bivalirudino y dabigatran;
 inhibidores indirectos de trombina, por ejemplo odiparcilo;
 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,
 10 SSR126517, DB-772d, DT-831j, YM-150, 813893, LY517717 y DU-1766;
 inhibidores directos e indirectos del factor Xa/IIa, por ejemplo enoxaparina-
 sodio, AVE5026, SSR128428, SSR128429 y BIBT-986 (tanogitrán);
 moduladores de la fosfolipasa A2 ("LpPLA2") asociada con lipoproteínas;
 diuréticos, por ejemplo clortalidona, ácido etacrínico, furosemida, amilorida,
 15 clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y benzotiazida;
 nitratos, por ejemplo 5-mononitrato de isosorbida;
 antagonistas de tromboxano, por ejemplo seratrodist, picotamida y
 ramatroban;
 inhibidores de la agregación plaquetaria, por ejemplo clopidogrel, ticlopidina,
 20 cilostazol, aspirina, abciximab, limaprost, eptifibatida y CT-50547;
 inhibidores de la ciclooxigenasa, por ejemplo meloxicam, rofecoxib y celecoxib;
 Péptidos natriuréticos de tipo B, por ejemplo nesiritida y ularitida;
 moduladores de NV1FGF, por ejemplo XRP0038;
 antagonistas de HT1B/5-HT2A, por ejemplo SL65.0472;
 25 activadores de la guanilato ciclasa, por ejemplo ataciguat (HMR1766), HMR1069,

- riociguat y cinaciguat;
- potenciadores de la transcripción de la NOS-e, por ejemplo AVE9488 y AVE3085;
- sustancias antiaterógenas, por ejemplo AGI-1067;
- 5 inhibidores de la CPU, por ejemplo AZD9684;
- inhibidores de la renina, por ejemplo aliskiren y VNP489;
- inhibidores de la agregación plaquetaria inducida por difosfato, por ejemplo clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, AZD6140, ticagrelor y elinogrel;
- inhibidores de la NHE-1, por ejemplo AVE4454 y AVE4890.
- 10 Antibioterapia: son adecuadas diversas combinaciones de antibióticos o de medicamentos antifúngicos, bien como terapia calculada (antes de que se haya realizado una valoración microbiana) o bien como terapia específica;
- terapia de fluidos, por ejemplo fluidos cristaloides o coloidales; vasopresores, por ejemplo norepinefrina, dopamina o vasopresina; terapia inotrópica, por
- 15 ejemplo dobutamina; corticosteroides, por ejemplo hidrocortisona, o fludrocortisona; proteína C activada recombinante humana, Xigris; hemoderivados, por ejemplo concentrados de eritrocitos, concentrados plaquetarios, eritropoyetina o plasma fresco congelado; ventilación asistida en
- 20 (SDA), por ejemplo hipercapnia permisiva, volúmenes corrientes bajos; sedación: por ejemplo diazepam, lorazepam, midazolam o propofol. Opioides: por ejemplo fentanilo, hidromorfona, morfina, meperidina o remifentanilo. AINE: por ejemplo ketorolac, ibuprofeno o acetaminofeno. Bloqueo neuromuscular: por ejemplo pancuronio; control de glucosa, por ejemplo insulina, glucosa; terapias
- 25 de reemplazo renal, por ejemplo hemofiltración veno-venosa continua o

hemodiálisis intermitente. Dopamina de dosis baja para protección renal; anticoagulantes, por ejemplo para profilaxis de la trombosis o para terapias de reemplazo renal, por ejemplo heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, bivalirudina o argatroban; terapia con
5 bicarbonato; profilaxis de la úlcera de estrés, por ejemplo inhibidores de receptor de H2, antiácidos.

Medicamentos para trastornos proliferativos: uracilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobroman, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina,
10 estreptozocina, dacarbazina, metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, paclitaxel, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones, etopósido,
15 tenipósido, 17-alfa-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, tamoxifeno, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estranrustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprólido, flutamida,
20 toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, oxaliplatino (Eloxatin®), Iressa (gefitinib, Zoladex), XELODA® (capecitabina), Tarceva® (erlotinib), Azacitidina (5-azacitidina; 5-AzaC), temozolomida (Temodar®),
25 gemcitabina (por ejemplo, GEMZAR® (HCl gemcitabina)), vasostatina o una

combinación de dos o más de los anteriores.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para prevención de la coagulación sanguínea *in vitro*, en particular en sangre de bancos o muestras biológicas que contienen plaquetas, que se caracteriza porque se añade una

5 cantidad anticoaguladora del compuesto de la invención.

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

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

Las formas de administración adecuadas para administración oral son aquéllas que funcionan de acuerdo con la técnica anterior y liberan los compuestos de la invención rápidamente y/o de forma modificada y que contienen los

15 compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o sin recubrir, por ejemplo que tienen recubrimientos entéricos o recubrimientos que son insolubles o se disuelven con retraso y controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos que se disgregan con rapidez en la boca, o películas/obleas,
20 películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina blanda o dura), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede tener lugar con elusión de una etapa de absorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o

25 intralumbar) o con inclusión de una absorción (por ejemplo, intramuscular,

subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para administración parenteral incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

5

Es preferente la administración oral.

Adecuadas para otras vías de administración son, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otros, inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones; comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitación), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas transdérmicos terapéuticos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos que se espolvorean, implantes o endoprótesis.

Los compuestos de la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto puede tener lugar de una manera conocida por sí misma mediante mezclado con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (p. ej., polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (p. ej., antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (p. ej., pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de

25

hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, preferentemente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, y su uso para

5 los propósitos mencionados en lo que antecede.

En el caso de administración parenteral, generalmente se ha encontrado ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 5 a 250 mg cada 24 horas para conseguir resultados efectivos. En el caso de administración oral, la cantidad es de aproximadamente 5 a 100 mg cada 24 horas.

10 No obstante, puede ser necesario cuando sea apropiado desviarse de las cantidades establecidas, en particular, como función del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al ingrediente activo, la naturaleza de la preparación y el tiempo o intervalo durante el que la administración tiene lugar.

15 Los porcentajes en las pruebas y ejemplos siguientes son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes por peso. Las proporciones del disolvente, los índices de dilución y las cifras de concentración par a las soluciones líquido/líquido se basan, en cada caso, en el volumen. "p/v" quiere decir "peso/volumen". Por ejemplo, "10 % p/v" significa: 10 g de sustancia en 100 ml de solución o suspensión.

20

A) Ejemplos

Abreviaturas:

aprox.	aproximadamente
CDI	carbonildiimidazol

d	día(s), doblete (en RMN)
TLC	cromatografía de capa fina
IQD	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
eq.	equivalente(s)
IE	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, alta presión
CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de líquidos
LDA	diisopropilamida de litio
m	multiplete (en RMN)
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
PYBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio
c	cuadruplete (en RMN)
RP	fase inversa (en HPLC)

TA	temperatura ambiente
T _r	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete(en RMN)
t	triplete (en RMN)
THF	tetrahidrofurano

Procedimientos 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 (70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 6,5 min 90 % de B → 6,7 min 2 % de B → 7,5 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de la columna 30 °C; Detección UV: 210 nm.

Procedimientos de CL-EM:

Procedimiento 1B: Instrumento de EM tipo: Micromass ZQ; instrumento de HPLC tipo: 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 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2B: Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ, 50 mm x 1 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 90 % de A → 0,1 min 90 % de

A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; estufa: 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3B: Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; Tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury, 20 mm x 4 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 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,01 min 90 % de A; caudal: 2 ml/min; estufa: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

10 Procedimiento 4B: Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; Tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 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 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; estufa: 40°C; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5B: Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Series 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 mm x 4 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 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A → 5,00 min 100 % de A; estufa: 50 °C; caudal: 2 ml/min; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6B: Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A

→ 2,0 min 5 % de A estufa: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; Detección UV: 210 – 400 nm.

Procedimiento 7B: Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm.

- 5 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 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; estufa: 40°C; Detección UV: 208 – 400 nm.

Procedimiento 8B: Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent

- 10 Series 1100; columna: Thermo HyPUREZA Aquastar 3μ 50 mm x 2,1 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 100 % de A → 0,2 min 100 % de A → 2,9 min 30 % de A → 3,1 min 10 % de A → 5,5 min 10 % A; estufa: 50 °C; caudal: 0,8 ml/min; Detección UV: 210 nm.

- 15 Procedimiento 9B: Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; estufa: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; Detección UV: 210 –
20 400 nm.

- Procedimiento 10B: Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; Tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 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
25 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % A,

estufa: 55 °C; caudal: 2 ml/min; Detección UV: 210 nm.

Separación preparativa de diastereómeros:

Procedimiento 1C: Fase: Xbridge C18, 5 µm OBD 19 mm x 150 mm, eluyente: acetonitrilo/solución de amoníaco al 0,1 % 55:45; caudal: 25 ml/min, 5 temperatura: 28 °C; Detección UV: 210 nm.

Separación preparativa de enantiómeros:

Procedimiento 1D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol/isohecano 75:25; caudal: 12 ml/min; temperatura: 45 °C; Detección UV: 220 nm.

10 Procedimiento 2D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol/isohecano 75:25; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 3D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol/isohecano 70:30; caudal: 15 ml/min; temperatura: 45 °C; 15 Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 4D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol/isohecano 75:25; caudal: 15 ml/min; temperatura: 45 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 5D: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 20 mm, 20 eluyente: acetonitrilo/metanol 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 40°C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 6D: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 20 mm, eluyente: acetonitrilo/metanol 75:25; caudal: 15 ml/min, temperatura: 40°C; Detección UV: 220 nm.

25 Procedimiento 7D: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 20 mm,

eluyente: acetonitrilo/metanol 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 35 °C;
Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 8D: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 20 mm,
eluyente: acetonitrilo/metanol 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 30 °C;

5 Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 9D: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 20 mm,
eluyente: acetonitrilo/metanol 50:50; caudal: 25 ml/min, temperatura: 25 °C;
Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 10D: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 20 mm,
10 eluyente: acetonitrilo/metanol 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 40°C;
Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 11D: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm x 20 mm,
eluyente: acetonitrilo/metanol/éter *terc*-butil metílico 25:25:50; caudal: 25
ml/min, temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm.

15 **Separación analítica de enantiómeros:**

Procedimiento 1E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm;
eluyente: isopropanol/isohecano: 75:25 + ácido trifluoroacético al 0,2 % + agua
al 1 %; caudal: 1 ml/min; temperatura: 45 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 2E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm;
20 eluyente: etanol/isohecano: 75:25 + ácido trifluoroacético al 0,2 % + agua al 1
%; caudal: 1 ml/min; temperatura: 45 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 3E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm;
eluyente: isopropanol/isohecano: 75:25 + ácido trifluoroacético al 0,2 % + agua
al 1 %; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40°C; Detección UV: 220 nm.

25 Procedimiento 4E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm;

eluyente: isopropanol/isohehexano: 70:30 + ácido trifluoroacético al 0,2 % + agua al 1 %; caudal: 1 ml/min; temperatura: 45 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 5E: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isopropanol/isohehexano: 75:25 + ácido trifluoroacético al 0,2 % + agua al 1 %; caudal: 0,8 ml/min; temperatura: 45 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 6E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isopropanol/isohehexano: 75:25; caudal: 1 ml/min; temperatura: 45 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 7E: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, eluyente: acetonitrilo/metanol 70:30; caudal: 1 ml/min, temperatura: 40°C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 8E: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, eluyente: acetonitrilo/metanol 75:25; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 9E: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, eluyente: acetonitrilo/metanol 70:30; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 10E: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, eluyente: acetonitrilo/metanol 70:30; caudal: 1 ml/min, temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 11E: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, eluyente: acetonitrilo/metanol 80:20; caudal: 1 ml/min, temperatura: 25 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimiento 12E: Fase: Daicel Chiralpak IA, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, eluyente: acetonitrilo/metanol/éter *terc*-butil metílico 25:25:50; caudal: 1 ml/min,

temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm.

Procedimientos de CG-EM:

Procedimiento 1F: Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; caudal constante con helio: 0,88 ml/min; 5 estufa: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min → 310°C (mantenida durante 3 min).

El reactor de microondas usado fue un instrumento en “modo sencillo” de tipo Emrys™ Optimizer.

10

Compuestos de partida

Procedimiento general 1A: acoplamiento de Suzuki

Se homogeneiza una mezcla de la bromopiridina apropiada en tolueno (1,8 ml/mmol) en atmósfera de argón a TA con tetraquis(trifenilfosfina)paladio 15 (0,02 eq.), con una solución del ácido arilborónico apropiado (1,2 eq.) en etanol (0,5 ml/mmol) y con una solución de fluoruro potásico (2,0 eq.) en agua (0,2 ml/mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante varias horas hasta que la conversión se ha completado sustancialmente. Después de la adición de acetato de etilo y separación de fases, la fase orgánica se lava una 20 vez con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca (sulfato de magnesio), se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 60, eluyente: mezclas de diclorometano/metanol).

Procedimiento general 2A: Hidrogenación de la piridina

25 Se mezcla una solución una solución de la piridina en etanol (9 ml/mmol) en

atmósfera de argón con paladio en carbón activado (humedecido con aproximadamente 50 % de agua, 0,3 g/mmol), y la mezcla se somete a hidrogenación a 60°C en una atmósfera de hidrógeno a 50×10^5 Pa durante la noche. El catalizador se separa entonces por filtración a través de una capa de
5 filtro y se lava repetidamente con etanol. Los filtrados reunidos se concentran al vacío.

Procedimiento general 3A: Reacción con cloruros de carbamoilo

Se mezcla una solución de la piperidina en diclorometano (2,5 ml/mmol) gota a gota en atmósfera de argón a 0°C con *N,N*-diisopropiletilamina (1,2 eq.) y el
10 cloruro de carbamoilo apropiado (1,2 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA. Después de la adición de agua y separación de fases, la fase orgánica se lava tres veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca (sulfato sódico), se filtra y se concentra al vacío.

Procedimiento general 4A: Hidrólisis/epimerización del éster metílico

A TA, se añade *tert*-butóxido potásico (10 eq.) a una solución del éster metílico apropiado (1,0 eq.) en metanol (35-40 ml/mmol). La mezcla se agita a 60°C durante la noche. Si la conversión no es completa, se añade agua (1,0 eq.) y la mezcla se agita a 60°C hasta que la conversión es completa. Para el procesamiento, se elimina el metanol al vacío, el residuo se mezcla con agua y
15 la mezcla se acidifica (pH 1) con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío.

Procedimiento general 5A: Formación de la urea

Se mezcla una solución del carbamato de nitrofenilo (1,0 eq.) en
25 dimetilformamida (10 ml/mmol) a TA con la amina apropiada (2,0-3,0 eq.) y

carbonato potásico (1,0 eq.), y se agita la mezcla en porciones de 15 ml en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 0,5-1 h. La solución de reacción se filtra y el filtrado se purifica mediante HPLC preparativa.

5 **Procedimiento general 6A: Hidrólisis/epimerización del éster metílico**

A TA, se añade *terc*-butóxido potásico (10 eq.) a una solución del éster metílico apropiado (1,0 eq.) en metanol (35-40 ml/mmol). La mezcla se agita a 60°C durante la noche. Si la conversión no es completa, se añade agua (1,0 eq.) y la mezcla se agita a 60°C hasta que la conversión sea completa. Para el
10 procesamiento, se elimina el metanol al vacío, el residuo se mezcla con agua y la mezcla se ajusta hasta pH=1 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío.

Procedimiento general 7A: Hidrogenación de la piridina usando un
15 **aparato de hidrogenación de flujo**

Se somete a hidrogenación una solución de la piridina en ácido acético concentrado (aproximadamente 35 ml/mmol) en un aparato de hidrogenación de flujo ("H-Cube" de ThalesNano, Budapest, Hungría) en una atmósfera de hidrógeno (condiciones: catalizador de Pd al 10 %/C, modo "controlado", 60 x
20 10⁵ Pa, 0,5 ml/min, 85°C). La eliminación del disolvente en un evaporador rotatorio da el producto bruto correspondiente que opcionalmente se purifica por HPLC preparativa.

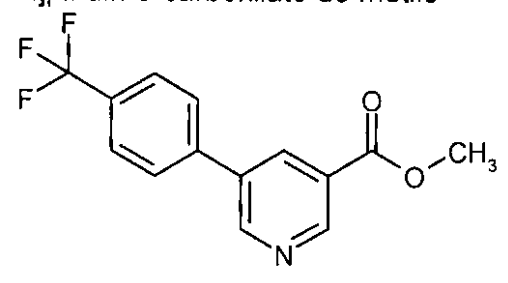
Procedimiento general 8A: Formación de oxadiazol

Se mezcla una solución del ácido piperidin-3-carboxílico apropiado en
25 dimetilformamida (10-20 ml/mmol) en atmósfera de argón a TA con HATU

(1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 eq.) y la *N*-hidroxiimidamida apropiada (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA hasta que se ha formado completamente el intermedio y luego se agita de nuevo a 120°C hasta que se forma el producto deseado a partir de este intermedio. La mezcla de reacción se purifica entonces mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 1A

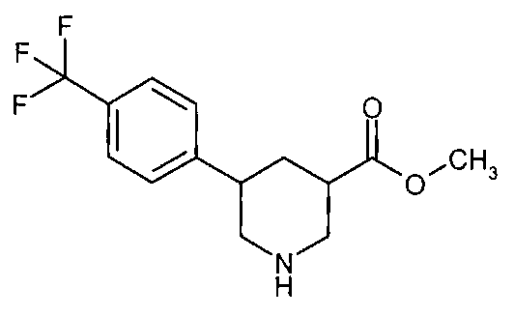
5-[4-(Trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo



De acuerdo con el Procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 28 g (132 mmol) de 5-bromonicotinato de metilo y 30 g (158 mmol, 1,2 eq.) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico. Rendimiento: 32 g (85 % del teórico)
CL-EM (Procedimiento 8B): $T_R = 2,27$ min; EM (IEpos): $m/z = 282$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 2A

5-[4-(Trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



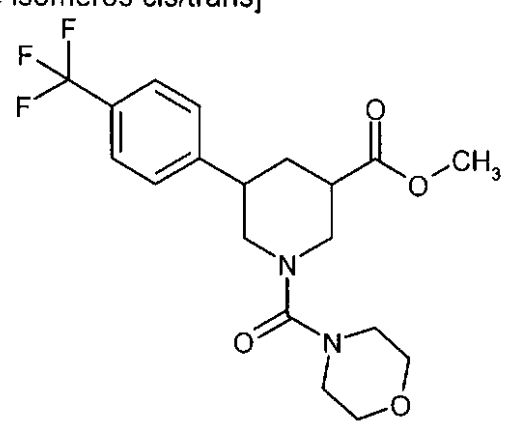
De acuerdo con el Procedimiento general 2A, se sometieron a hidrogenación 32 g (112 mmol) de 5-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo.

Rendimiento: 26 g (82 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,35$ y $1,41$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 288$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 3A

- 5 1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

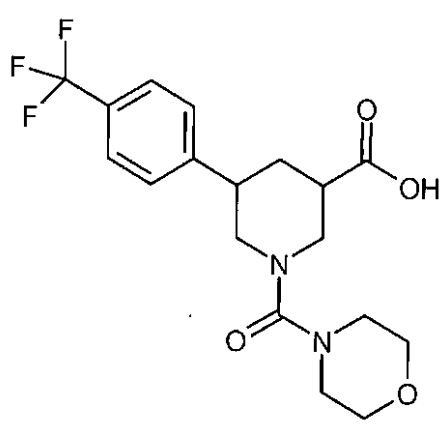


- De acuerdo con el Procedimiento general 3A, se hicieron reaccionar 9,25 g (32,2 mmol) de 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo y 9,63 g (64,7 mmol) de cloruro de morfolin-4-carbonilo. Esto dio 16,3 g de producto bruto con un 76 % de pureza (CL-EM), que se hizo reaccionar sin ninguna operación de purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 9B): $T_R = 1,19$ y $1,22$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 401$ $[M+H]^+$.

- 15 **Ejemplo 4A**

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



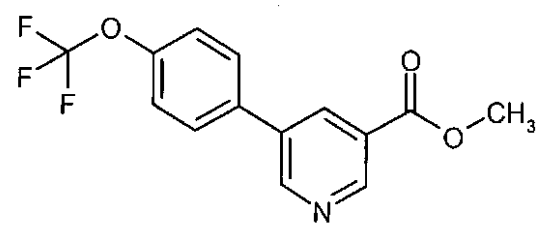
De acuerdo con el Procedimiento general 4A, se hicieron reaccionar 22,19 g (39,90 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A y 44,78 g (399,0 mmol) de *tert*-butóxido potásico. La reacción condujo selectivamente al isómero *cis*.

5 Rendimiento: 18,29 g (100 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 7B): $T_R = 1,95$ min; EM (IEpos): $m/z = 387 [M+H]^+$.

Ejemplo 5A

5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]piridín-3-carboxilato de metilo



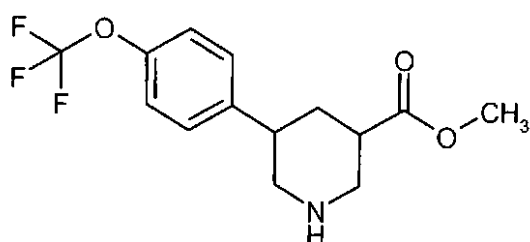
10

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

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

15 **Ejemplo 6A**

5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros *cis/trans*]

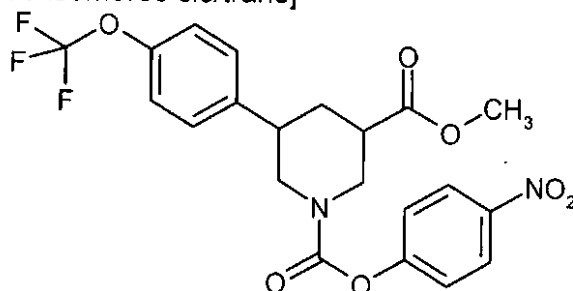


De acuerdo con el Procedimiento general 2A, se sometieron a hidrogenación 14 g (45 mmol) de 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-carboxilato de metilo. Rendimiento: 8 g (59 % del teórico)

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

Ejemplo 7A

5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo 1-(4-nitrofenilo)
[mezcla racémica de isómeros cis/trans]



10

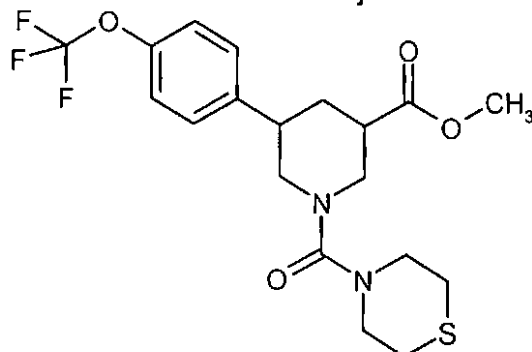
- A 0°C , se añadieron lentamente 5,32 g (26,4 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo a 8,0 g (26,4 mmol) de 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-3-carboxilato de metilo y 5,34 g (26,3 mmol) de triamina en 666 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Para el procesamiento, la
- 15 mezcla de reacción se lavó primero con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, luego con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de

etilo 1:2 -> 1:1). Rendimiento: 7,32 g (54 % del teórico)

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

Ejemplo 8A

1-(Tiomorfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

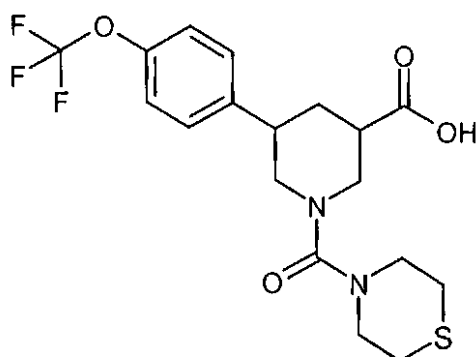


Se añadieron 12,0 g (25,1 mmol) de 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo-1-(4-nitrofenilo)-, 7,77 g (75,3 mmol) de tiomorfolina y se añadieron 10,4 g (75,3 mmol) de carbonato potásico hasta 180 ml de DMF y se calentó en 12 porciones a 150°C durante 2 h en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer). Para el procesamiento, las soluciones de reacción se reunieron y se filtraron, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 7,88 g (73 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 9B): $T_R = 1,16$ y $1,18$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 433$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 9A

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



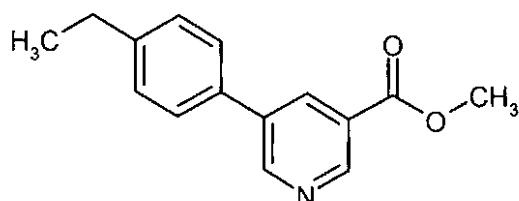
De acuerdo con el Procedimiento general 4A, se hicieron reaccionar 7,85 g (18,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A y 20,4 g (182 mmol) de *terc*-butóxido potásico. La reacción condujo selectivamente al isómero *cis*.

- 5 Rendimiento: 7,70 g (99 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): $T_R = 1,04$ min; EM (IEpos): $m/z = 419$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 10A

5-(4-Etilfenil)piridin-3-carboxilato de metilo



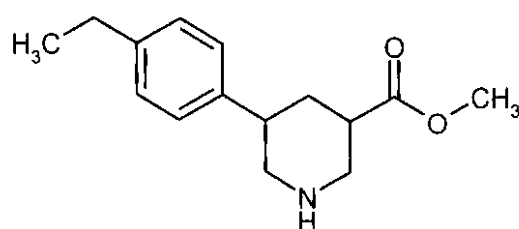
- 10 De acuerdo con el Procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 32 g (148 mmol) de 5-bromonicotinato de metilo y 27 g (178 mmol, 1,2 eq.) de ácido 4-etilfenilborónico. Rendimiento: 24 g (64 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): $T_R = 2,03$ min; EM (IEpos): $m/z = 242$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 11A

- 15 5-(4-Etilfenil)piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros *cis/trans*]

- 73 -

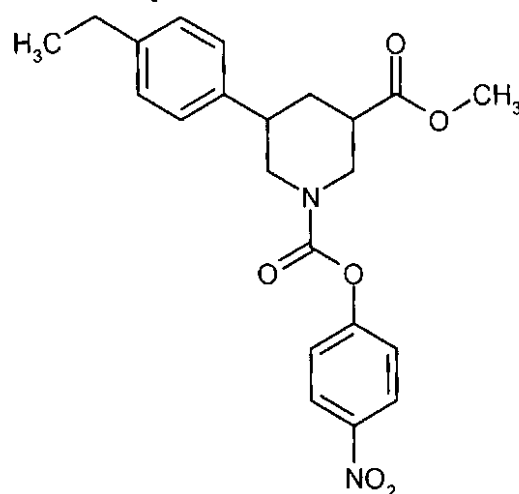


De acuerdo con el Procedimiento general 2A, se sometieron a hidrogenación 24 g (94 mmol) de 5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxilato de metilo. Rendimiento: 20 g (77 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 1,43$ min; EM (IEpos): $m/z = 248$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 12A

5-(4-etilfenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo-1-(4-nitrofenilo) [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



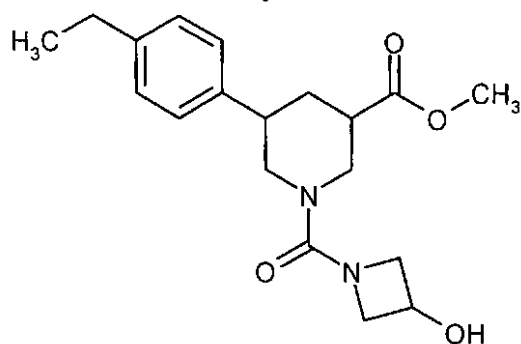
- 10 Se cargaron inicialmente 3,0 g (12,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 30 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0°C, y se mezcló con 3,4 ml (2,4 g, 12,1 mmol) de triamina y 2,4 g (12,1 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato
- 15 sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (eluyente diclorometano → diclorometano/metanol 100:2). Rendimiento: 4,7 g (83 % del teórico, pureza 89 %)

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

5 **Ejemplo 13A**

5-(4-Etilfenil)-1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

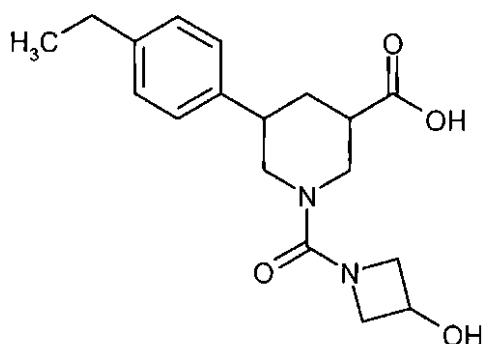


Se cargaron inicialmente 0,3 g (0,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A, 0,2 g (2,18 mmol) de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina y 0,2 g (1,4 mmol) de carbonato potásico en 6 ml de DMF y se hizo reaccionar en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 30 min. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 105 mg (40 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): $T_R = 1,76$ min y 1,85 [isómeros cis/trans]; EM (IEpos): $m/z = 361$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 14A

Ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

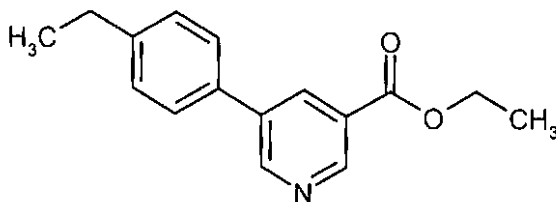


Se hicieron reaccionar 300 mg (0,83 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A de acuerdo con el Procedimiento general 4A. La reacción condujo selectivamente al isómero cis. Rendimiento: 250 mg (90 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): $T_R = 1,44$ min; EM (IEpos): $m/z = 333 [M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,42$ (s ancho, COOH), 7,18-7,13 (m, 4H), 5,54 (s ancho, OH), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 3H), 3,68-3,62 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,08 (d ancho, 1H), 1,71 (c, 1H), 1,15 (t, 3H).

10 **Ejemplo 15A**

5-(4-Etilfenil)piridin-3-carboxilato de etilo



De acuerdo con el Procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 29 g (126 mmol) de 5-bromonicotinato de etilo y 23 g (152 mmol, 1,2 eq.) de ácido 4-etilfenilborónico.

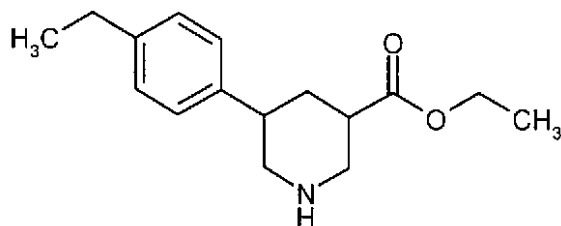
- 15 etilfenilborónico. Rendimiento: 32 g (82 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 4B): $T_R = 3,80$ min; EM (IEpos): $m/z = 256 [M+H]^+$.

Ejemplo 16A

5-(4-Etilfenil)piperidin-3-carboxilato de etilo [mezcla racémica de isómeros

cis/trans]

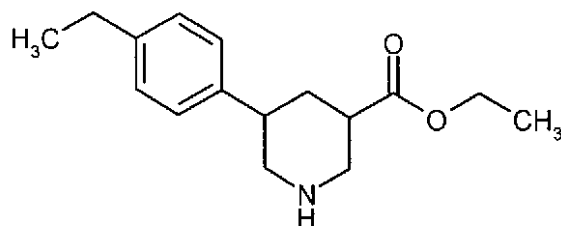


De acuerdo con el Procedimiento general 2A, se sometieron a hidrogenación 24 g (71 mmol) de 5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxilato de etilo. Rendimiento: 15 g (81 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 1,78$ min y 1,91 min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 262$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 17A

5-(4-Etilfenil)piperidin-3-carboxilato de etilo [isómero cis racémico]



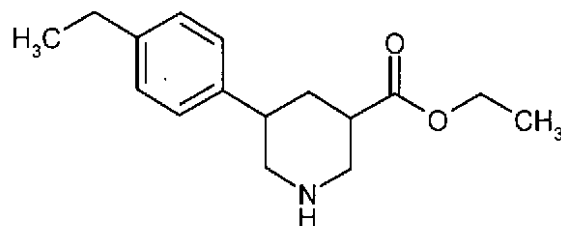
10

La separación de diastereómeros de 15 g del compuesto del Ejemplo 16A de acuerdo con el Procedimiento 1C dio 2,5 g del isómero cis (Ejemplo 17A).

CL-EM (Procedimiento 3B): $T_R = 1,02$ min; EM (IEpos): $m/z = 262$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 18A

15 5-(4-Etilfenil)piperidin-3-carboxilato de etilo [isómero trans racémico]

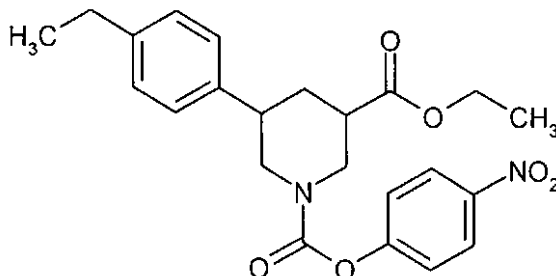


La separación de diastereómeros de 15 g del compuesto del Ejemplo 16A de acuerdo con el Procedimiento 1C dio 3,0 g del isómero trans (Ejemplo 18A).

CL-EM (Procedimiento 3B): $T_R = 1,09$ min; EM (IEpos): $m/z = 262$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 19A

- 5 5-(4-Etilfenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-etilo-1-(4-nitrofenilo) [isómero cis racémico]

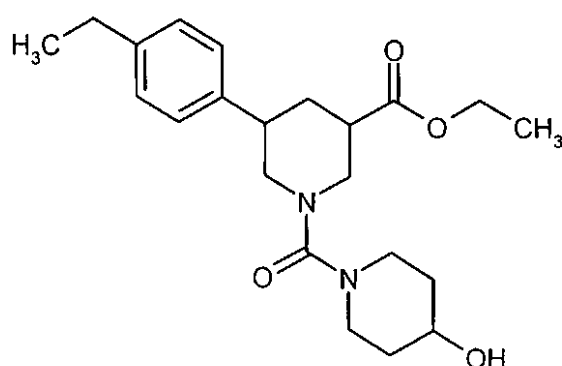


- A 0°C, se añadieron 1,93 g (9,57 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo lentamente a 2,5 g (9,57 mmol) de 5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxilato de etilo, el compuesto del Ejemplo 17A, y 1,94 g (19,1 mmol) de triamina en 292 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se lavó primero con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, luego con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 2,66 g (64 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,57$ min; EM (IEpos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 20A

- 5-(4-Etilfenil) 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxilato de etilo [isómero cis racémico]

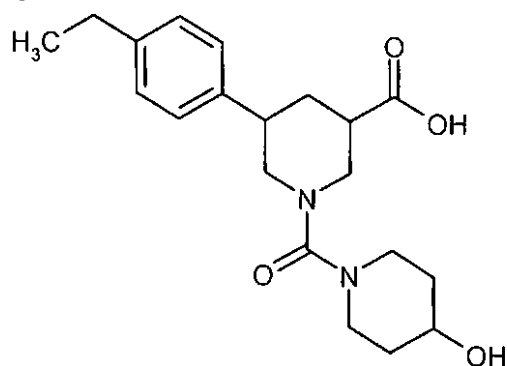


Se añadieron 370 mg (0,81 mmol) de 5-(4-etilfenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-etilo-1-(4-nitrofenilo), 245 mg (2,42 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 112 mg (0,81 mmol) de carbonato potásico a 9 ml de DMF y se calentó en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 15 min. Para el procesamiento, la solución de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 208 mg (66 % del teórico)

10 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,23$ min; EM (IEpos): $m/z = 389$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 21A

Ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

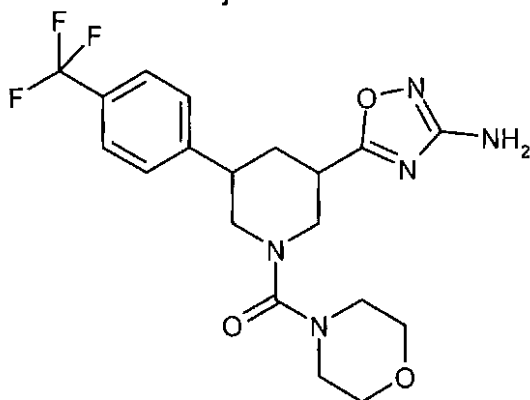


15 Se disolvieron 880 mg (2,24 mmol) de 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-

il)carbonil]piperidin-3-carboxilato de etilo en una mezcla de 15,5 ml de dioxano y 7,7 ml de agua, se añadieron 215 mg (8,97 mmol) de hidróxido de litio y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Para el procesamiento, la solución de reacción se concentró al vacío, luego se añadió agua y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico 1N. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó y se secó al vacío. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. Los dos sólidos dieron un rendimiento total de 764 mg (95 % del teórico).
 CL-EM (Procedimiento 3B): $T_R = 1,49$ min; EM (IEpos): $m/z = 361$ $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 22A**

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



En atmósfera de argón, una solución de 11,9 g (30,7 mmol) de ácido carboxílico del Ejemplo 4A en 150 ml de DMF se mezcló a TA con 19,2 g (36,8 mmol) de PYBOP y 10,7 ml (61,4 mmol) de *N,N'*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla se agitó a TA durante 30 min y luego se añadió la solución gota a gota en 1,5 h a una suspensión de 24,5 g (92,1 mmol) de hemisulfato de hidroxiguanidina hemihidratado, 16,1 ml (92,1 mmol) de *N,N'*-

diisopropiletilamina y tamices moleculares de 4Å. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y luego se filtró a través de una frita. El residuo se lavó con 200 ml de DMF y luego las fases orgánicas reunidas se agitaron a 130°C (baño de aceite precalentado) durante 1,5 h. A continuación, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se mezcló con 300 ml de éter dietílico y 300 ml de solución acuosa 1N de hidróxido sódico, y se agitó vigorosamente durante 24 h. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y luego se secó a alto vacío. Rendimiento: 8,80 g (66 % del teórico)

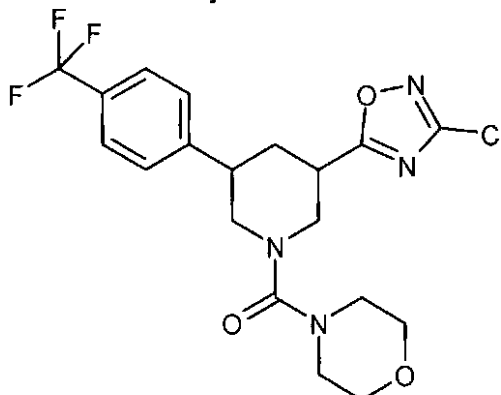
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,08$ min; EM (IEpos): $m/z = 426$ $[M+H]^+$;

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 6,27 (s, 2 H), 3,95 (d, 1 H), 3,63 (d, 1 H), 3,56 (d, 4 H), 3,19 (s ancho, 5 H), 3,06-2,91 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H).

Ejemplo 23A

{3-(3-Cloro-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-

15 4-il)metanona [isómero cis racémico]

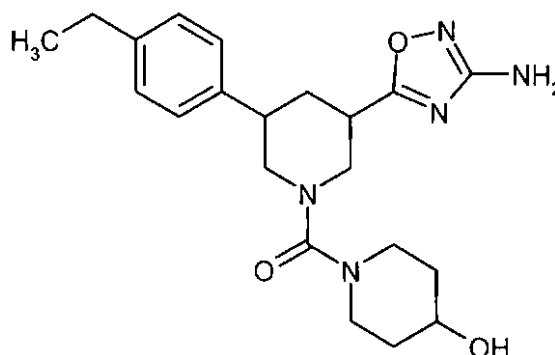


Una solución de 2,59 g (37,6 mmol) de nitrito sódico en 10 ml de agua se añadió gota a gota a 0°C a una solución de 8,00 g (18,8 mmol) de la amina del Ejemplo 22A en 200 ml de solución concentrada de cloruro de hidrógeno.

Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa 1N de cloruro de hidrógeno y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 5,83 g (70 % del teórico)
 5 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,17$ min; EM (IEpos): $m/z = 445$ $[M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,03 (d, 1 H), 3,63 (d, 1 H), 3,57 (t, 4 H), 3,53-3,43 (m, 1 H), 3,21 (d, 4 H), 3,14-2,95 (m, 3 H), 2,35 (d, 1 H), 2,05 (c, 1 H).

10 **Ejemplo 24A**

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



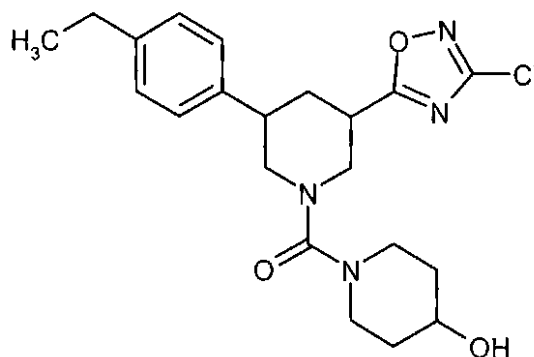
En atmósfera de argón, se mezcló a TA una solución de 2,50 g (6,31 mmol) del ácido carboxílico del Ejemplo 21A en 50 ml de DMF con 3,94 g (7,57 mmol) de PYBOP y 2,20 ml (12,6 mmol) de *N,N'*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla se agitó a TA durante 30 min y luego se añadió la solución gota a gota en 1,5 h a una suspensión de 5,04 g (18,9 mmol) de hemisulfato de hidroxiguanidina hemidratado, 3,30 ml (18,9 mmol) de *N,N'*-diisopropiletilamina y tamices moleculares de 4Å. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h
 15
 20

y luego se filtró a través de una frita. El residuo se lavó con 50 ml de DMF y luego las fases orgánicas reunidas se agitaron a 130°C (baño de aceite precalentado) durante 40 min. A continuación, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se mezcló con 30 ml de éter dietílico y 30 ml de solución acuosa 1N de hidróxido sódico, y se agitó vigorosamente durante 24 h. La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 3,00 g (77 % del teórico, pureza 65 %)

HPLC (Procedimiento 9B): $T_R = 0,89$ min; EM (IEpos): $m/z = 400$ $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 25A**

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



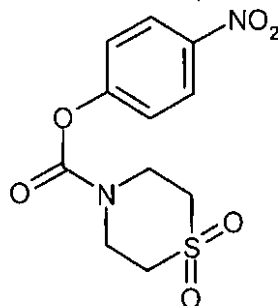
Una solución de 332 mg (4,81 mmol) de nitrito sódico en 1,25 ml de agua se añadió gota a gota a 0°C a una solución de 1,60 g (2,40 mmol) de la amina del Ejemplo 24A con un 60 % de pureza en 25 ml de solución concentrada de cloruro de hidrógeno. Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego a TA durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa 1N de cloruro de hidrógeno y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al

vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 220 mg (22 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 9B): $T_R = 1,11$ min; EM (IEpos): $m/z = 419$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 26A

- 5 Tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo 1,1-dióxido



Se cargaron inicialmente en 100 ml de diclorometano 17,0 g (99,2 mmol) de clorhidrato de tiomorfolina 1,1-dióxido y, mientras se enfriaba con un baño de hielo, se mezclaron con 20,7 ml (15,1 g, 148,8 mmol) de triamina. Se

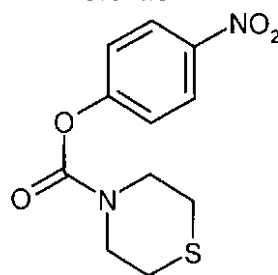
10 añadieron en porciones 10,0 g (49,6 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos, se mezcló con agua y acetato de etilo y luego se filtró. El residuo se secó bajo alto vacío.

Rendimiento: 12,4 g (83 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,75$ min; EM (IEpos): $m/z = 301$ $[M+H]^+$.

- 15 **Ejemplo 27A**

Tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo

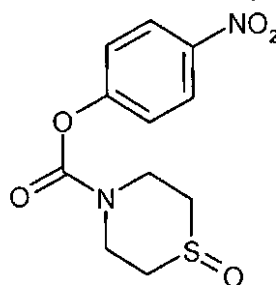


Se cargaron inicialmente 7,7 g (74,4 mmol) de tiomorfolina en 100 ml de diclorometano y, mientras se enfriaba con un baño de hielo, se mezclaron con 20,7 ml (15,1 g, 148,8 mmol) de triamina. Se añadieron en porciones 10,0 g (49,6 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se agitó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

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,98$ min; EM (IEpos): $m/z = 269$ $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 28A**

1-óxido de tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo

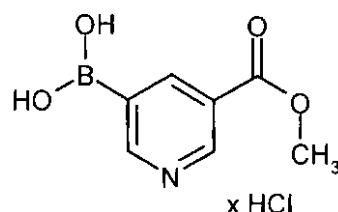


Se cargaron inicialmente 13,1 g (49,0 mmol) de tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo en 135 ml de diclorometano y se mezclaron a 0°C con 7,6 g (44,1 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico en porciones. La mezcla se agitó a TA durante dos horas, se añadió agua y se eliminó la fase orgánica. La fase orgánica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

20 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,69$ min; EM (IEpos): $m/z = 285$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 29A

Clorhidrato de ácido [5-(metoxicarbonil)piridin-3-il]borónico



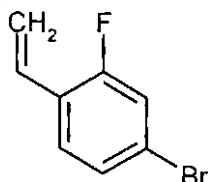
Se cargaron inicialmente 17,6 g (81,4 mmol) de 5-bromonicotinato de metilo
 5 en 375 ml de DMF en atmósfera de argón y se mezclaron con 26,9 g (105,8
 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 3,0 g (3,6
 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 1,8 g (6,5 mmol) de
 triciclohexilfosfina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

se disolvieron en 50 ml de éter *terc*-butil-metilico. La mezcla se dejó reposar a TA durante 5 semanas y luego se eliminó el precipitado. El precipitado se lavó tres veces con éter *terc*-butil metílico y se secó en un armario de secado al vacío. Rendimiento: 9,0 g (51 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,91$ min; EM (IEpos): $m/z = 182 [M+H]^+$.

Ejemplo 30A

4-Bromo-2-fluoro-1-vinilbenceno



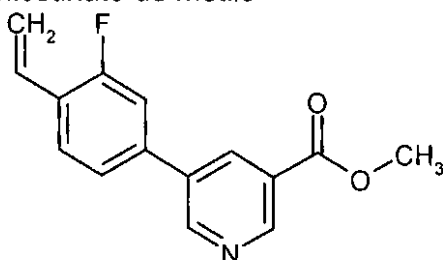
- Se disolvieron 10,0 g (49,3 mmol) de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído en 40 ml de diclorometano, se mezcló con 9,6 ml (9,7 g, 64,0 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 19,4 g (54,2 mmol) de bromuro de metiltrifenilfosfonio y se agitó a TA durante 3 h . La mezcla de reacción se purificó sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano). Las fracciones de producto se reunieron, se concentraron al vacío y se secaron a alto vacío.

- 15 Rendimiento: 4,5 g (41 % del teórico)

CG-EM (Procedimiento 1F): $T_R = 2,95$ min; EM (IEpos): $m/z = 201 [M+H]^+$.

Ejemplo 31A

5-(3-Fluoro-4-vinilfenil)nicotinato de metilo



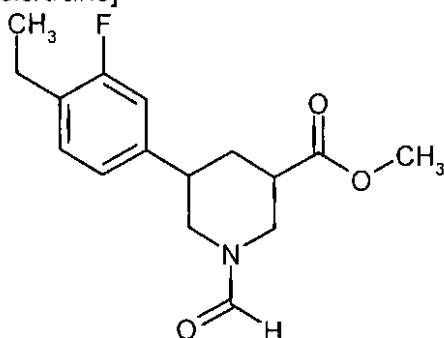
- 20 Se hicieron reaccionar 2,5 g (11,2 mmol) de 4-bromo-2-fluoro-1-vinilbenceno

de acuerdo con el Procedimiento general 1A con 3,2 g (14,5 mmol) de clorhidrato del ácido [5-(metoxicarbonil)piridin-3-il]borónico. La generación del clorhidrato se consiguió añadiendo otros 1,70 g (12,3 mmol) de carbonato potásico. Rendimiento: 1,9 g (61 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,27$ min; EM (IEpos): $m/z = 258 [M+H]^+$.

Ejemplo 32A

5-(4-Etil-3-fluorofenil)-1-formilpiperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

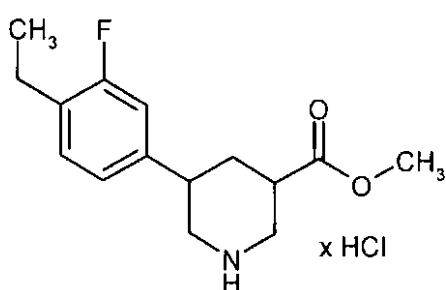


- 10 Se convirtieron 1,9 g (7,5 mmol) de 5-(3-fluoro-4-vinilfenil)nicotinato de metilo de acuerdo con el Procedimiento general 7A . Rendimiento: 1,6 g (72 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,00$ min y 1,02 min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 295 [M+H]^+$.

- 15 **Ejemplo 33A**

Clorhidrato de 5-(4-etil-3-fluorofenil)piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

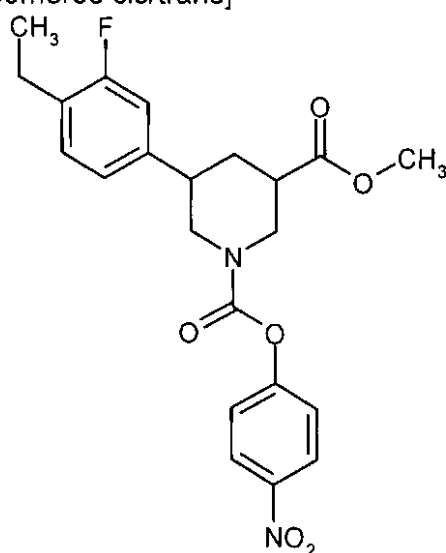


Se recogieron 1,6 g (5,3 mmol) de 5-(4-etil-3-fluorofenil)-1-formilpiperidin-3-carboxilato de metilo en 10 ml de metanol, y se calentó hasta reflujo con 1 ml de agua y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado durante tres horas. La
5 mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío. Rendimiento: 1,5 g (63 % del teórico; pureza 68 %)

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,71$ min y $0,74$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 266$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 34A

- 10 5-(4-Etil-3-fluorofenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo-1-(4-nitrofenilo)
[mezcla racémica de isómeros cis/trans]

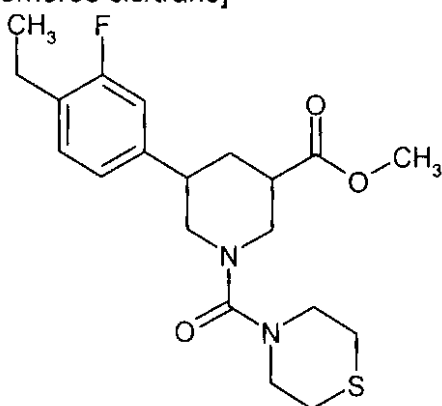


De acuerdo con el Procedimiento general 3A, se hicieron reaccionar 1,5 g (4,8

mmol) de 5-(4-etil-3-fluorofenil)piperidin-3-carboxilato de metilo y 1,3 g (6,3 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Rendimiento: 2,1 g (92 % del teórico)
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,30$ min y 1,32 min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 431$ $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 35A**

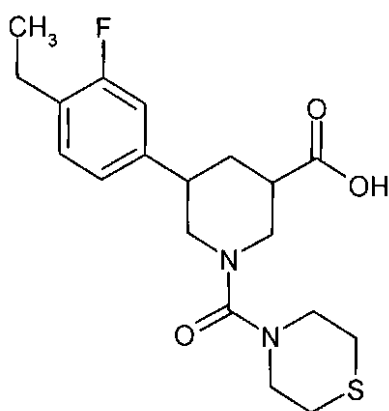
5-(4-Etil-3-fluorofenil)-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxilato de metilo
[mezcla racémica de isómeros cis/trans]



De acuerdo con el Procedimiento general 5A, se hicieron reaccionar 2,2 g (5,0 mmol) de 1-(4-nitrofenil) 5-(4-etil-3-fluorofenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo y 2,8 ml (3,1 g, 30,0 mmol) de tiomorfolina. Rendimiento: 1,2 g (57 % del teórico)
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,17$ min y 1,20 min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 395$ $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 36A**

Ácido 5-(4-etil-3-fluorofenil)-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico
[mezcla racémica de isómeros cis]

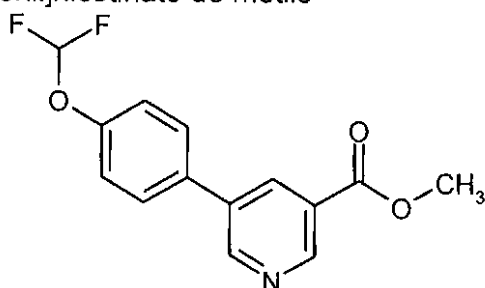


- De acuerdo con el Procedimiento general 4A, se hicieron reaccionar 1,2 g (3,0 mmol) de 5-(4-etil-3-fluorofenil)-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-carboxilato de metilo con 3,4 g (30,4 mmol) de *tert*-butóxido potásico. Rendimiento: 599 mg (50 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,05$ min; EM (IEpos): $m/z = 381 [M+H]^+$.

Ejemplo 37A

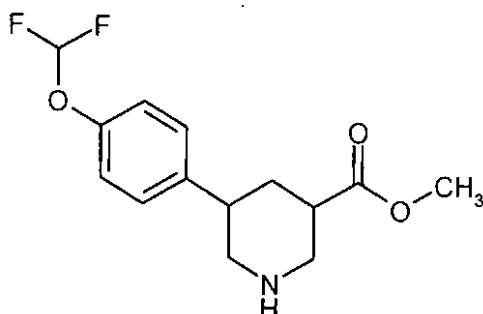
5-[4-(Difluorometoxi)fenil]nicotinato de metilo



- 10 Se hicieron reaccionar 10,0 g (44,8 mmol) de 4-(difluorometoxi)bromobenceno de acuerdo con el Procedimiento general 1A con 14,6 g (67,3 mmol) de clorhidrato del ácido [5-(metoxycarbonil)piridin-3-il]borónico. La generación del clorhidrato de consiguió mediante adición adicional de 6,80 g (49,3 mmol) de carbonato potásico. Rendimiento: 8,6 g (67 % del teórico)
- 15 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,15$ min; EM (IEpos): $m/z = 280 [M+H]^+$.

Ejemplo 38A

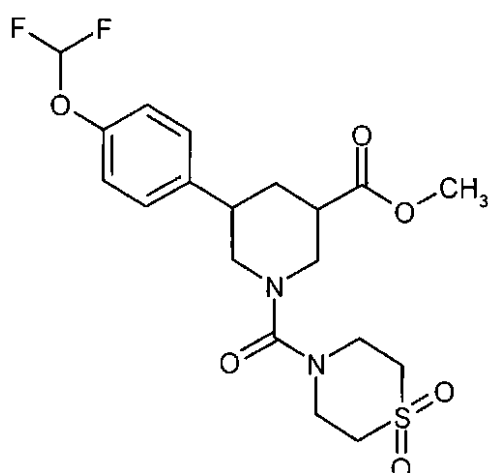
5-[4-(Difluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



- Se mezcló una solución de 8,6 g (30,9 mmol) de 5-[4-(difluorometoxi)fenil]nicotinato de metilo en ácido acético concentrado (112 ml) con 841 mg de paladio/carbón (paladio al 10 %) y 1,12 g de óxido de platino(IV). Esto estuvo seguido por hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante 24 h. La solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua, se acidificó (pH=1) con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con éter dietílico, luego se basificó (pH > 10) con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 6,6 g (74 % del teórico)
- 15 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,65$ min y $0,66$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 286 [M+H]^+$.

Ejemplo 39A

5-[4-(Difluorometoxi)fenil]-1-[(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)carbonil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla de isómeros cis/trans]

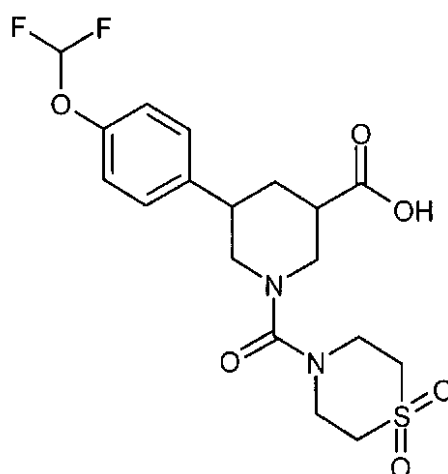


Se disolvieron 2,2 g (7,7 mmol) de 5-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo en 14 ml de *N*-metil-2-pirrolidona, y se mezcló con 4,0 ml (3,0 g, 23,0 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 3,5 g (11,5 mmol) de tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo 1,1-dióxido. La mezcla de reacción se convirtió en el microondas a 180°C durante siete minutos. A continuación, se añadieron agua y acetato de etilo y la fase acuosa se eliminó y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en éter dietílico y se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 2,0 g (51 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,92$ min y $0,94$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 447$ $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 40A**

Ácido 5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis]

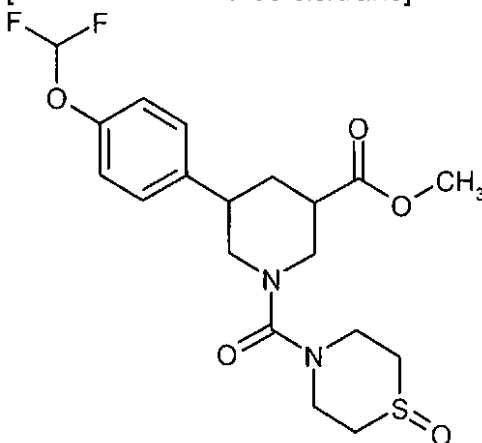


De acuerdo con el Procedimiento general 4A, se hicieron reaccionar 2,7 g (6,1 mmol) de 5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)carbonil]piperidin-3-carboxilato de metilo con 6,9 g (61,3 mmol) de *terc*-butóxido potásico. Rendimiento: 2,1 g (77 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,82$ min; EM (IEpos): $m/z = 433$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 41A

5-[4-(Difluorometoxi)fenil]-1-[(1-oxidotiomorfolin-4-il)carbonil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla de isómeros *cis/trans*]



10

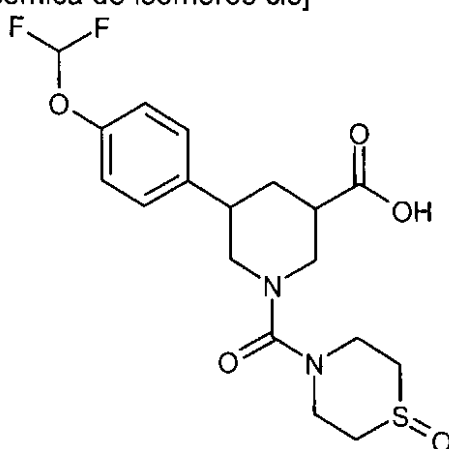
Se disolvieron 2,2 g (7,7 mmol) de 5-[4-(difluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo en 14 ml de *N*-metil-2-pirrolidona, y se mezclaron con 4,0

ml (3,0 g, 23,0 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 3,3 g (11,5 mmol) de tiomorfolina-4-carboxilato de 4-nitrofenilo 1-óxido. La mezcla de reacción se convirtió en el microondas a 180°C durante siete minutos. A continuación, se añadieron agua y acetato de etilo y la fase acuosa se eliminó y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 2,2 g (59 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 6B): T_R = 0,90 min y 0,92 min (isómeros *cis/trans*); EM (IEpos): m/z = 431 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42A

Ácido 5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(1-oxidotiormorfolin-4-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros *cis*]



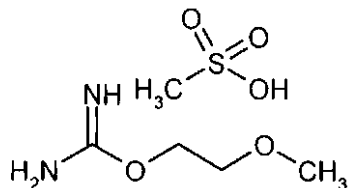
De acuerdo con el Procedimiento general 4A, se hicieron reaccionar 2,7 g (6,3 mmol) de 5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(1-oxidotiormorfolin-4-il)carbonil]piperidin-3-carboxilato de metilo con 7,1 g (63,3 mmol) de *tert*-butóxido potásico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se separó por

filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. Rendimiento: 1,1 g (34 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,75$ min; EM (IEpos): $m/z = 417 [M+H]^+$.

Ejemplo 43A

- 5 Mesilato de imidocarbamato de 2-metoxietilo



Se mezcló una solución de 7,61 g (181 mmol) de cianamida en metilglicol (171 ml) gota a gota a TA con 17,4 g (181 mmol) de ácido metanosulfónico y se agitó luego durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se

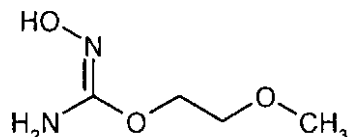
- 10 mezcló con éter dietílico. A continuación, la solución se dejó reposar durante la noche a aproximadamente 10°C en un frigorífico, el disolvente se separó por decantación y el aceite resultante se secó a alto vacío. Rendimiento: 33,8 g (79 % del teórico)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,56$ (s ancho, 3H), 6,73 (s ancho, 1H),

- 15 4,43-4,32 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 44A

N'-hidroxiimidocarbamato de 2-metoxietilo



Se mezcló una solución de 827 mg (11,9 mmol) de cloruro de hidroxilamonio en metanol (76 ml) a 0°C con 1,29 g (23,8 mmol) de metóxido sódico. La mezcla se calentó hasta TA y luego se añadieron 2,00 g (7,94 mmol, pureza de 85 %) de mesilato del Ejemplo 43A. La mezcla se agitó a reflujo durante la

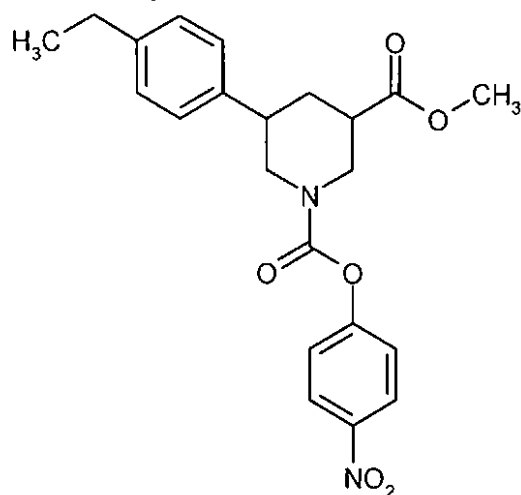
- 20 en metanol (76 ml) a 0°C con 1,29 g (23,8 mmol) de metóxido sódico. La

noche, la solución de reacción se enfrió y el sólido formado se separó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en etanol y se filtró de nuevo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó seguidamente por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, 5 diclorometano/metanol 20:1). Rendimiento: 340 mg (29 % del teórico).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21 (s ancho, 1H), 5,38 (s ancho, 2H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,25 (s, 3H).

Ejemplo 45A

5-(4-Etilfenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo-1-(4-nitrofenilo) [mezcla 10 racémica de isómeros cis/trans]



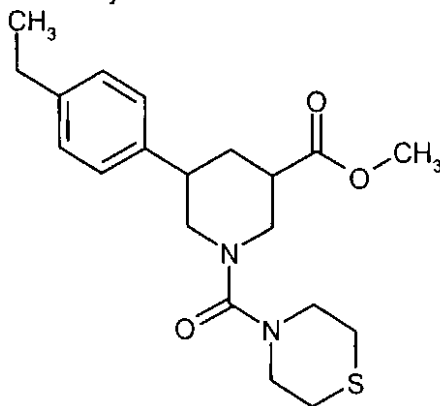
Se cargaron inicialmente 3,0 g (12,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 30 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0°C, y se mezclaron con 3,4 ml (2,4 g, 12,1 mmol) de triamina y 2,4 g (12,1 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La 15 mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente diclorometano → diclorometano/

metanol 100:2). Rendimiento: 4,7 g (83 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,30$ min y $1,32$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 413$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 46A

- 5 5-(4-Etilfenil)-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

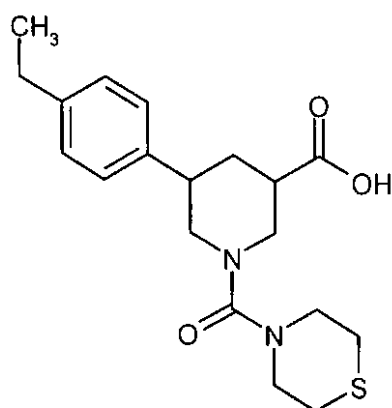


- Se añadieron 5,00 g (12,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A, 3,57 g (36,4 mmol) de tiomorfolina y 5,03 g (36,4 mmol) de carbonato potásico a 10 76 ml de DMF y se calentó en 5 porciones en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 1,5 h. Para el procesamiento, las soluciones de reacción se reunieron y se filtraron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 3,07 g (67 % del teórico).

- CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,16$ y $1,18$ min (isómeros cis/trans); EM 15 (IEpos): $m/z = 377$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 47A

Ácido 5-(4-etilfenil)-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



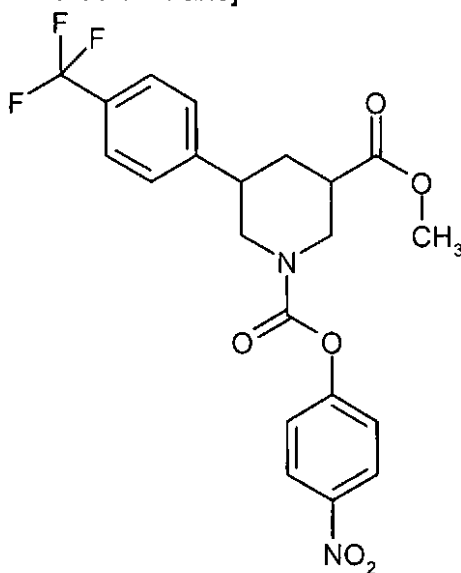
De acuerdo con el Procedimiento general 4A, se hicieron reaccionar 3,00 g (7,97 mmol) del compuesto del Ejemplo 46A y 8,94 g (79,7 mmol) de *tert*-butóxido potásico. La reacción condujo selectivamente al isómero *cis*.

5 Rendimiento: 2,74 g (93 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,04$ min; EM (IEpos): $m/z = 363$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 48A

5-[4-(Trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metil-1-(4-nitrofenilo)
[mezcla racémica de isómeros *cis/trans*]



10

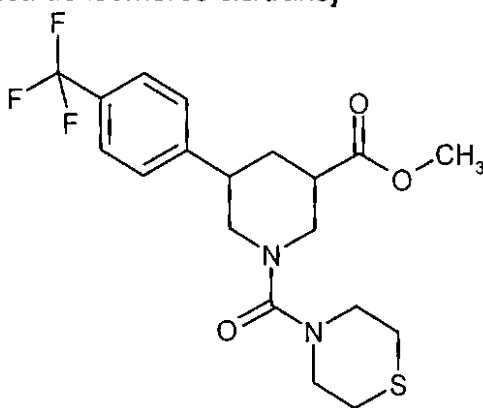
Se disolvieron 20,0 g (69,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 1,0 l de

diclorometano y se mezcló a 0°C con 14,1 g (139 mmol) de triamina. A continuación, se añadieron gota a gota 14,0 g (69,6 mmol) de clorocarbonato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y luego a TA durante 16 h. Para el procesamiento, la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Esto dio 31,3 g de producto bruto, que se hizo reaccionar sin ninguna etapa de purificación posterior.

CL-EM (Procedimiento 3B): $T_R = 2,44$ min y 2,48 min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 453$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 49A

1-(Tiomorfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



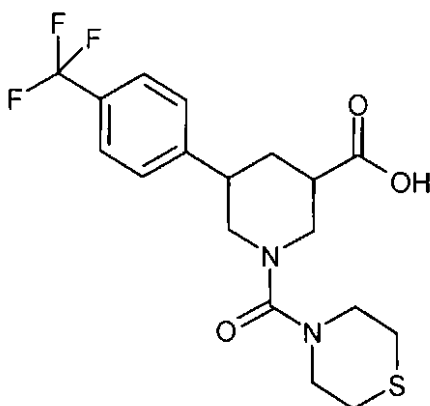
Se añadieron 10,0 g (22,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 48A, 6,84 g (66,3 mmol) de tiomorfolina y 9,17 g (66,3 mmol) de carbonato potásico a 150 ml de DMF y se calentó en 10 porciones en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 1 h. Para el procesamiento, las soluciones de reacción se reunieron y se filtraron y el residuo se purificó mediante HPLC

preparativa. Rendimiento: 5,16 g (55 % del teórico).

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

Ejemplo 50A

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

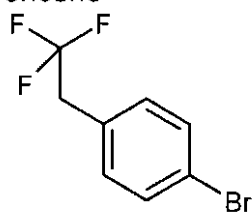


- De acuerdo con el Procedimiento general 4A, se hicieron reaccionar 5,16 g (12,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 13,9 g (124 mmol) de *terc*-butóxido potásico. La reacción condujo selectivamente al isómero cis. Rendimiento: 4,90 g (98 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 1,04$ min; EM (IEpos): $m/z = 403$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 51A

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



15

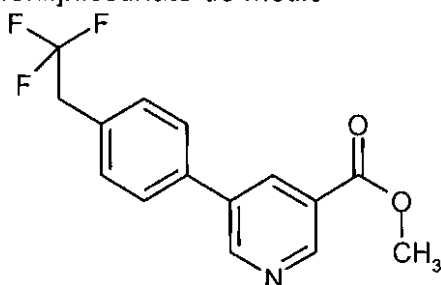
Se mezcló una solución de 25,0 g (100 mmol) de bromuro de 4-bromobencilo en 1-metil-2-pirrolidona (121 ml) a TA con 4,95 g (26,0 mmol) de yoduro de

cobre(I) y 37,5 g (195 mmol) de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo. La mezcla se calentó hasta 80°C y luego se agitó durante la noche. La solución de reacción se añadió a agua y se extrajo con éter dietílico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de filtrar y concentrar la fase orgánica a vacío, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Rendimiento: 16,1 g (67 % del teórico).

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

Ejemplo 52A

10 5-[4-(2,2,2-Trifluoroetil)fenil]nicotinato de metilo



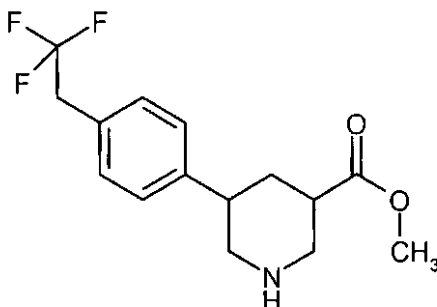
Se mezcló una solución de 8,00 g (33,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 51A en tolueno (304 ml) en atmósfera de argón a TA con 10,9 g (50,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A en etanol (100 ml) y 5,10 g (36,8 mmol) de carbonato potásico. Después de agitar durante 10 min, se añadieron 3,87 g (3,35 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y luego 5,83 g (100 mmol) de fluoruro potásico en agua (64 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 8 h, y la solución de reacción se enfrió y 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 al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 100:1 → 80:1).

Rendimiento: 9,20 g (69 % del teórico, pureza 75 %).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,06$ min; EM (IEpos): $m/z = 296$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 53A

5 5-[4-(2,2,2-Trifluoroetil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



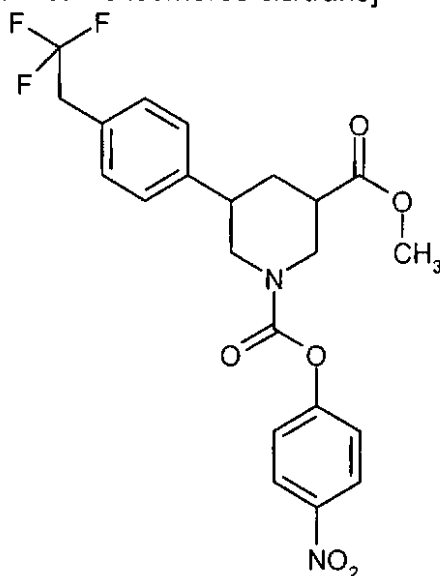
Se mezcló una solución de 9,20 g (23,4 mmol, pureza 75 %) del compuesto del Ejemplo 52A en ácido acético concentrado (192 ml) con 1,94 g de paladio/carbón (paladio al 10 %) y 2,23 g de óxido de platino(IV). Esto estuvo
10 seguido por hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante 6 h, luego adición de otro 1,00 g de paladio/carbón (paladio al 10 %) y 2,00 g de óxido de platino(IV), e hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante la noche. A continuación, se añadieron otro 1,00 g de paladio/carbón (paladio al 10 %) y 3,00 g de óxido de platino(IV) y se realizó la
15 hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante otras 24 h. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el residuo del filtro se lavó con metanol/agua y los filtrados reunidos se concentraron al vacío. El residuo se recogió en diclorometano y luego se lavó con una solución acuosa 1N de carbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró
20 y se concentró al vacío. Rendimiento: 6,64 g (85 % del teórico, pureza 90 %).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 0,83$ y $0,84$ min [isómeros cis/trans]; EM

(IEpos): $m/z = 302 [M+H]^+$.

Ejemplo 54A

5-[4-(2,2,2-Trifluoroetil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo-1-(4-nitrofenilo) [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



5

Se mezcló una solución de 6,62 g (19,8 mmol, pureza 90 %) del compuesto del Ejemplo 53A en diclorometano (211 ml) con 9,65 ml (7,00 g, 69,2 mmol) de triamina y luego se mezcló a 0°C con 3,99 g (19,8 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h. La solución de reacción se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato

10

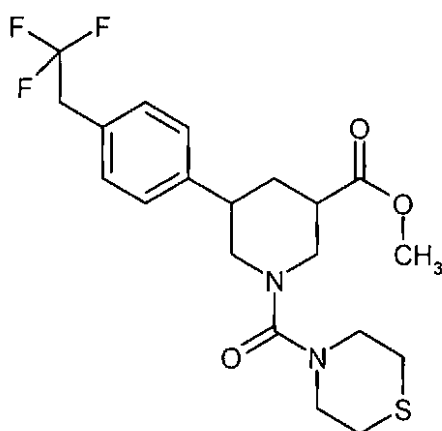
sódico y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 10,3 g (91 % del teórico, pureza 81 %).

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

15

Ejemplo 55A

1-(Tiomorfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

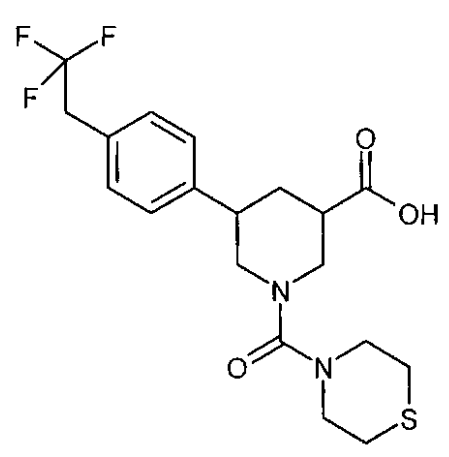


Se mezcló una solución de 10,3 g (17,9 mmol, pureza 81 %) del compuesto del Ejemplo 54A en 1-metil-2-pirrolidona (65 ml) con 12,6 ml (13,7 g, 132 mmol) de tiomorfolina y 11,5 ml (8,56 g, 66,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y luego se calentó en 5 porciones en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 1 h. Para el procesamiento, las soluciones de reacción se combinaron y purificaron directamente mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 5,63 g (71 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,13$ y $1,16$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 431$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 56A

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

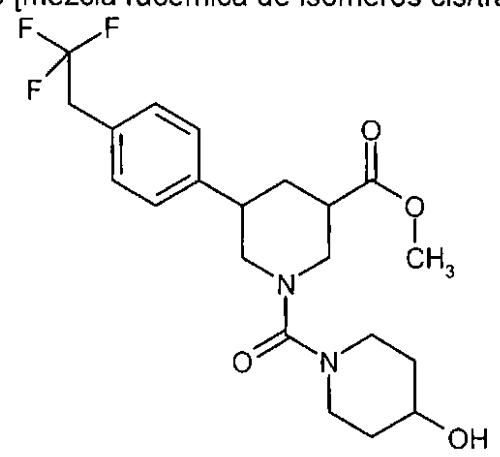


A una solución de 2,97 g (6,90 mmol) del compuesto del Ejemplo 55A en metanol (83 ml) se añadieron, a TA, 7,74 g (69,0 mmol) de *tert*-butóxido potásico. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Para el procesamiento, el metanol se eliminó al vacío, y el residuo se mezcló con agua y se acidificó (pH=1) con solución acuosa 1N 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 al vacío. Rendimiento: 2,61 g (76 % del teórico, pureza 84 %).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,02$ min; EM (IEpos): $m/z = 417$ $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 57A**

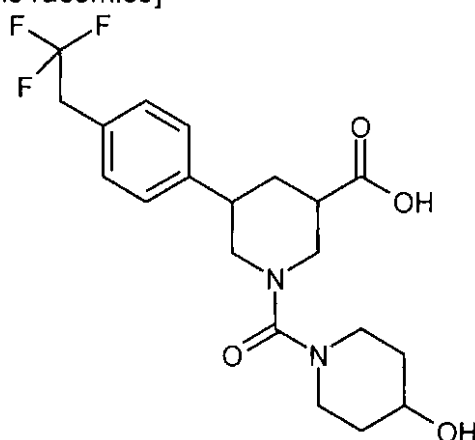
1-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



Se añadieron 1,20 g (2,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 54A, 781 mg (7,72 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 533 mg (3,86 mmol) de carbonato potásico a 14 ml de DMF y se calentó en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 45 min. Para el procesamiento, las soluciones de
 5 reacción se reunieron y se filtraron, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 733 mg (66 % del teórico)
 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,08$ y $1,10$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 429$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 58A

- 10 Ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

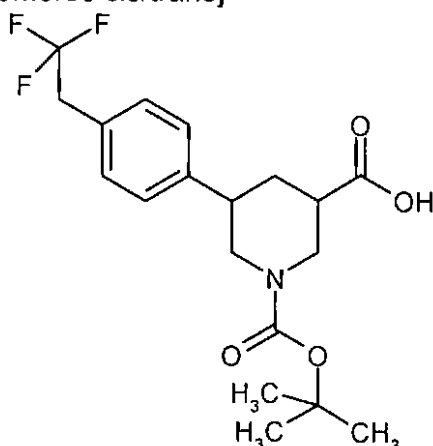


- A una solución de 733 mg (1,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A en metanol (32 ml) se añadieron, a TA, 1,92 g (17,1 mmol) de *tert*-butoxido
 15 potásico. La mezcla se agitó a 60°C durante 5 h. Para el procesamiento, el metanol se eliminó al vacío, y el residuo se mezcló con agua y acidificó (pH=1) con solución acuosa 1N 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 al vacío. Rendimiento: 735 mg (99 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 0,97$ min; EM (IEpos): $m/z = 414 [M+H]^+$.

Ejemplo 59A

Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-3-carboxílico
[mezcla racémica de isómeros *cis/trans*]



5

Se mezclaron 1,50 g (3,71 mmol, pureza 75 %) del compuesto del Ejemplo 53A en diclorometano (56 ml) a TA con 0,52 ml (375 mg, 3,71 mmol) de triamina y 809 mg (3,71 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y se agitó durante 30 min. A continuación, la solución de reacción se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El intermedio así obtenido (1,98 g, pureza 85 %) se recogió en metanol (30 ml), se mezcló a TA con 5,35 g (47,7 mmol) de *tert*-butóxido potásico y se agitó durante la noche. Para el procesamiento, el metanol se eliminó al vacío, y el residuo se mezcló con agua y se acidificó (pH=1) con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 1,54 g (75 % del teórico, pureza 75 %, 2:1 mezcla de isómeros *cis/trans*).

15

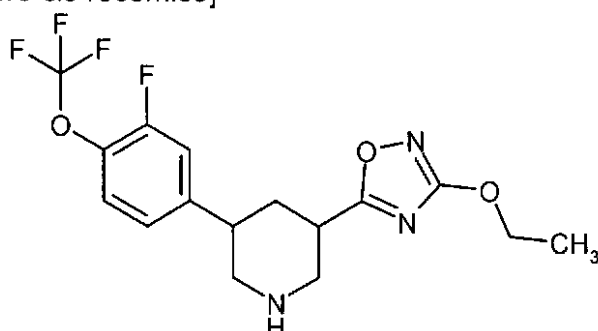
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,10$ y $1,12$ min (isómeros *cis/trans*); EM

(IEpos): $m/z = 388 [M+H]^+$.

Ejemplo 60A

3-(3-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidina

[mezcla de isómero cis recémico]



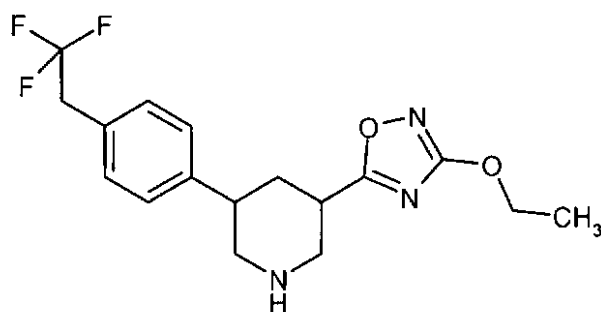
5

Se cargaron inicialmente 387 mg (0,50 mmol) de 3-(3-etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 30 ml de diclorometano y se mezcló con 0,38 ml (567 mg, 4,97 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas, se
10 mezcló con la misma cantidad de ácido trifluoroacético y se agitó a TA durante otras 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se recogió en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 195 mg (96 % del
15 teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 1,72$ min; EM (IEpos): $m/z = 376 [M+H]^+$.

Ejemplo 61A

3-(3-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidina [isómero cis racémico]

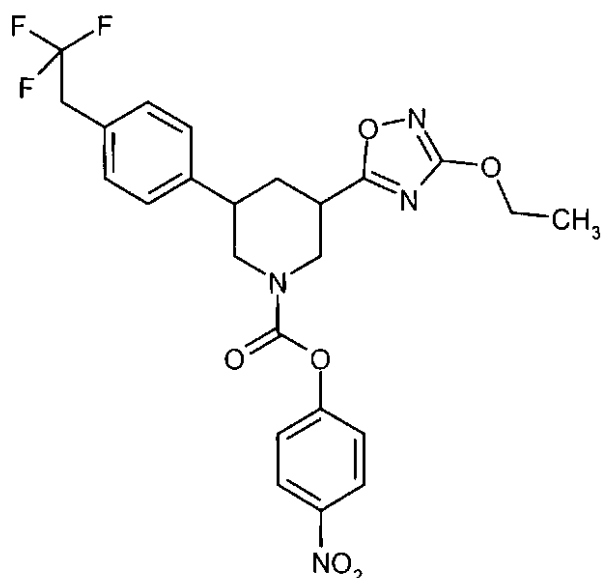


A una solución de 123 mg (0,271 mmol) del compuesto del Ejemplo 116 en 8,6 ml de diclorometano se añadieron, a TA, 0,29 ml (432 mg, 3,80 mmol) de ácido trifluoroacético, y luego la mezcla se agitó durante la noche. La solución de
 5 reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa 1N de carbonato sódico, y luego la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de filtrar y eliminar el disolvente al vacío, se obtuvieron 101 mg del compuesto deseado, que se usaron sin purificación posterior en la etapa siguiente.

10 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,81$ min; EM (IEpos): $m/z = 356 [M+H]^+$.

Ejemplo 62A

3-(3-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo [isómero cis racémico]

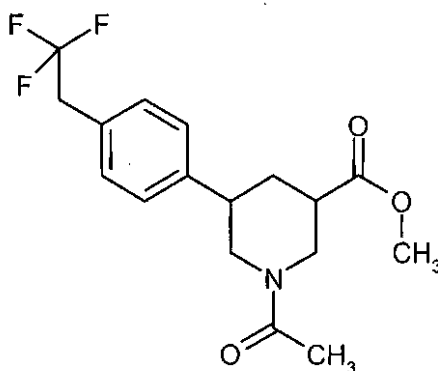


Se mezcló una solución de 52 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A en diclorometano (1,6 ml) con 0,07 ml (49,7 mg, 0,49 mmol) de triamina y a continuación, a 0°C, se añadieron 28 mg (0,14 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, luego se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h. La solución de reacción se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 75,8 mg (95 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,48$ min; EM (IEpos): $m/z = 521$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 63A

1-Acetil-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



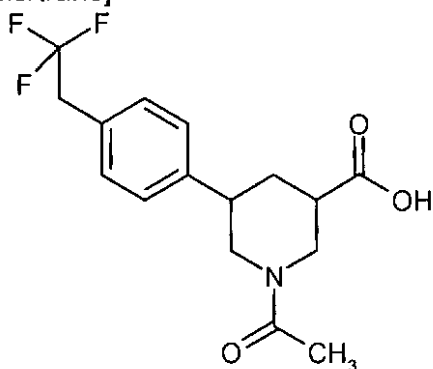
Se mezcló una solución de 7,00 g (23,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A en ácido acético concentrado (150 ml) con 3,00 g de paladio/carbón (paladio al 10 %) y 5,50 g de óxido de platino(IV) y luego se sometió a hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a presión normal hasta que la conversión fue completa. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el residuo del filtro se lavó con metanol/agua y los filtrados reunidos se concentraron al vacío. El residuo (10,5 g) se recogió en diclorometano (315 ml) y luego se mezcló con 18,2 ml (13,2 g, 131 mmol) de triamina, y luego se mezcló a 0°C con 5,86 g (29,1 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, luego se calentó hasta TA y se agitó durante la noche. La solución de reacción se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y el compuesto del epígrafe se obtuvo de este modo como un subproducto. Rendimiento: 1,32 g (14 % del teórico, pureza 85 %).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,11$ y $1,13$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 344$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 64A

20 Ácido 1-acetil-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla

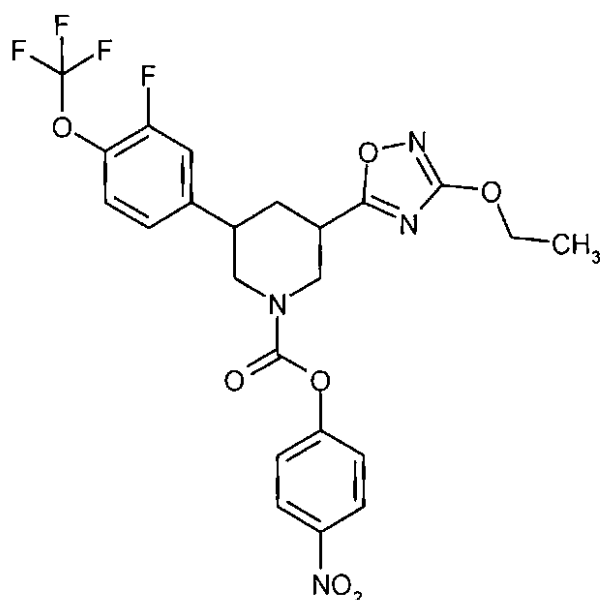
racémica de isómeros cis/trans]



- A una solución de 1,32 g (3,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A en metanol (73 ml) se añadieron, a TA, 3,67 g (32,7 mmol) de *tert*-butoxido potásico. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Para el procesamiento, el metanol se eliminó al vacío, y el residuo se mezcló con agua y se acidificó (pH=1) con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 1,19 g (99 % del teórico).
- 10 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,00$ min; EM (IEpos): $m/z = 330$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 65A

3-(3-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo [mezcla racémica de isómeros cis]

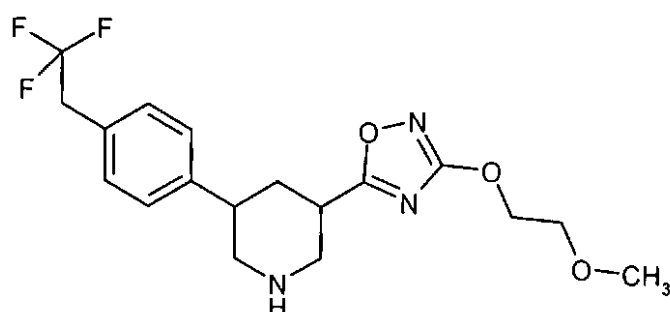


Se cargaron 195 mg (0,48 mmol) de 3-(3-etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidina inicialmente en 4,5 ml de diclorometano, se enfrió hasta 0°C y se mezcló con 0,27 ml (193 mg, 1,91 mmol) de triamina y 96 mg (0,48 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y se mezcló con agua, y la fase orgánica se eliminó. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 290 mg (94 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,35$ min; EM (IEpos): $m/z = 541$ $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 66A**

3-[3-(2-Metoxietoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidina
[isómero cis racémico]

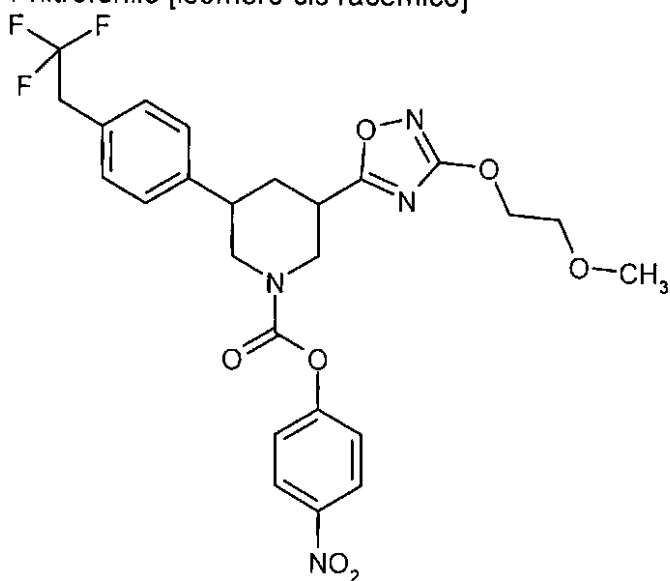


Se mezclaron 73,0 mg (0,171 mmol) del compuesto del Ejemplo 117 en etanol (1,4 ml) con solución acuosa 6 N de cloruro de hidrógeno y luego se agitó a 80°C durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 31,5 mg (46 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,79$ min; EM (IEpos): $m/z = 386 [M+H]^+$.

Ejemplo 67A

- 10 3-[3-(2-Metoxietoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo [isómero cis racémico]



Se mezcló una solución de 32 mg (0,08 mmol) del compuesto del Ejemplo 66A

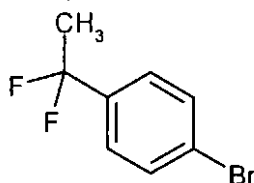
en diclorometano (1,0 ml) con 0,04 ml (29 mg, 0,29 mmol) de triamina y luego, a 0°C, se añadieron 17 mg (0,08 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, luego se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h. La solución de reacción se lavó con solución acuosa saturada de

5 hidrogenocarbonato sódico y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 50,5 mg (79 % del teórico, pureza 70 %).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,64$ min; EM (IEpos): $m/z = 551$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 68A

10 1-Bromo-4-(1,1-difluoroetil)benceno



Se mezcló una solución de 10,0 g (50,2 mmol) de 4-bromoacetofenona en tetrahidrofurano (20 ml) con 50,0 ml (151 mmol, 50 % en tetrahidrofurano) de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxofluor) y 3 gotas de metanol, y

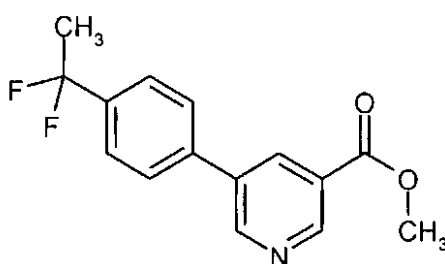
15 luego se agitó a reflujo durante cuatro días. La mezcla de reacción se añadió gota a gota cuidadosamente a una mezcla de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y hielo (1:1) y luego se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, éter

20 de petróleo/diclorometano 3:1). Rendimiento: 8,46 g (76 % del teórico).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 1,96 (t, 3 H).

Ejemplo 69A

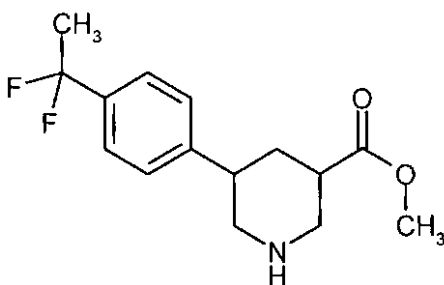
5-[4-(1,1-Difluoroetil)fenil]nicotinato de metilo



Se mezcló una solución de 2,98 g (13,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 68A en tolueno (25,0 ml) en atmósfera de argón a TA con 3,62 g (16,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A 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 luego 2,33 g (40,0 mmol) de fluoruro potásico en agua (5,8 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 8 h, y la solución de reacción se enfrió y 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 al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 100:1 → 80:1). Rendimiento: 2,62 g (69 % del 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 (IEpos): $m/z = 278$ $[M+H]^+$ (éster metílico) y 292 $[M+H]^+$ (éster etílico).

Ejemplo 70A

5-[4-(1,1-Difluoroetil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

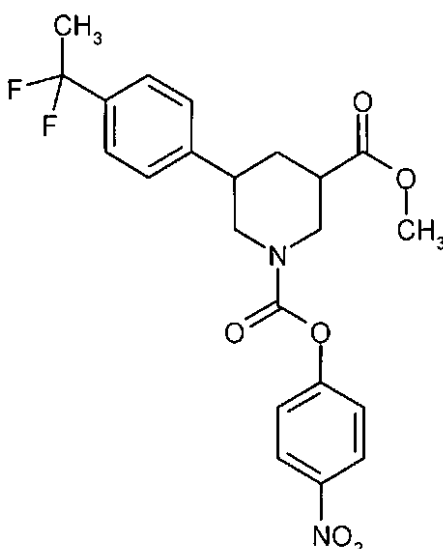


Se mezcló una solución de 2,30 g (8,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 69A en metanol (52 ml) y solución concentrada de ácido clorhídrico (6,5 ml) con 1,05 g de paladio/carbón (paladio al 10 %) y 1,92 g de óxido de platino(IV) y luego se sometió a hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante la noche. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el residuo del filtro se lavó con metanol/agua y los filtrados reunidos se concentraron al vacío. El residuo se recogió en diclorometano y luego se lavó con una solución acuosa 1N de carbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 2,30 g (81 % del teórico, pureza 82 %).

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

Ejemplo 71A

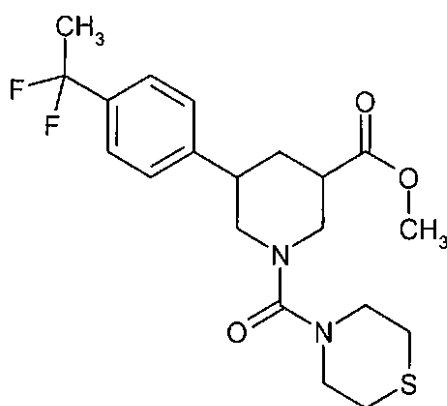
15 5-[4-(1,1-Difluoroetil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo-1-(4-nitrofenilo) [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



- Se mezcló una solución de 1,30 g (3,78 mmol, pureza 82 %) del compuesto del Ejemplo 70A en diclorometano (44 ml) con 1,84 ml (1,34 g, 13,2 mmol) de triamina y luego, a 0 °C, se mezcló con 762 mg (3,78 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 2 días. La solución de reacción se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 1,93 g (92 % del teórico, pureza 81 %, mezcla 2:1 de éster metílico y éster etílico).
- CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,58$ min y 2,61 min (éster metílico, isómeros cis/trans) y 2,68 min y 2,70 min (éster etílico, isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 278 [M+H]^+$ (éster metílico) y $292 [M+H]^+$ (éster etílico).

Ejemplo 72A

- 5-[4-(1,1-Difluoroetil)fenil]-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

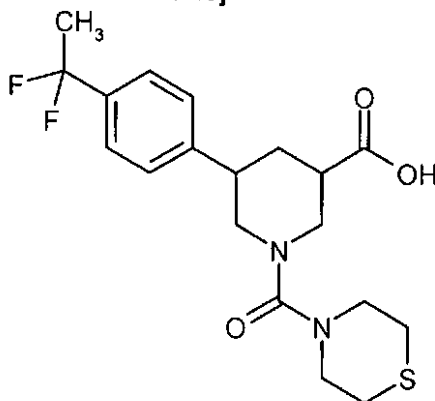


Se mezcló una solución de 1,94 g (3,50 mmol, pureza 81 %) del compuesto del Ejemplo 71A en 1-metil-2-pirrolidona (18 ml) con 1,99 ml (2,17 g, 21,0 mmol) de tiomorfolina y 1,83 ml (1,36 g, 10,5 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y luego se calentó en 3 porciones en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 45 min. Para el procesamiento, las soluciones de reacción se combinaron y purificaron directamente mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 530 mg (34 % del teórico).

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

Ejemplo 73A

Ácido 5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

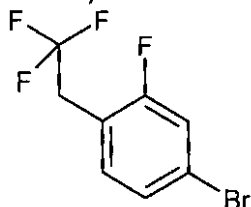


A una solución de 528 mg (1,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 72A en 15 ml de metanol se añadieron, a TA, 1,44 g (12,8 mmol) de *terc*-butóxido potásico. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Para el procesamiento, el metanol se eliminó al vacío y el residuo se mezcló con agua y acidificó (pH=1) con solución acuosa 1N 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 al vacío. Rendimiento: 471 mg (91 % del teórico, 2:1 mezcla de isómeros *cis/trans*)

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,99$ y $1,01$ min; EM (IEpos): $m/z = 399$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 74A

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

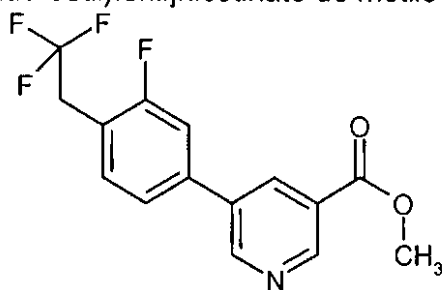


Se mezcló una solución de 10,4 g (38,8 mmol) de bromuro de 4-bromo-2-fluorobencilo en 1-metil-2-pirrolidona (47 ml) a TA con 1,92 g (10,1 mmol) de yoduro de cobre(I) y 14,5 g (75,7 mmol) de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo. La mezcla se calentó hasta 80°C y luego se agitó durante la noche. La solución de reacción se añadió a agua y se extrajo con éter dietílico, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de filtrar y concentrar la fase orgánica al vacío, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 15:1). Rendimiento: 7,80 g (66 % del teórico).

CG-EM (Procedimiento 1F): $T_R = 2,42$ min; EM (IEpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 75A

5-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]nicotinato de metilo

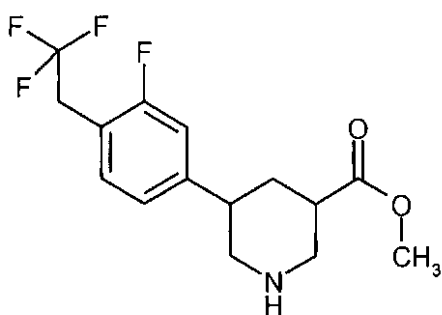


Se mezcló una solución de 6,78 g (23,7 mmol, pureza 90 %) del compuesto del
 5 Ejemplo 74A en tolueno (339 ml) en atmósfera de argón a TA con 7,74 g (35,6
 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A en etanol (112 ml) y 3,61 g (26,1 mmol)
 de carbonato potásico. Después de agitar durante 10 min, se añadieron 2,74 g
 (2,37 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y luego 4,14 g (71,2 mmol) de
 fluoruro potásico en agua (71 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 8 h, y la
 10 solución de reacción se enfrió y 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 al vacío. El residuo se purificó por medio de
 cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano, diclorometano/metanol
 15 150:1 → 100:1). Las fracciones de producto se concentraron al vacío y el
 sólido obtenido se purificó agitando con éter dietílico. Rendimiento: 6,00 g (50
 % del teórico, pureza 62 %).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,08$ min; EM (IEpos): $m/z = 314$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 76A

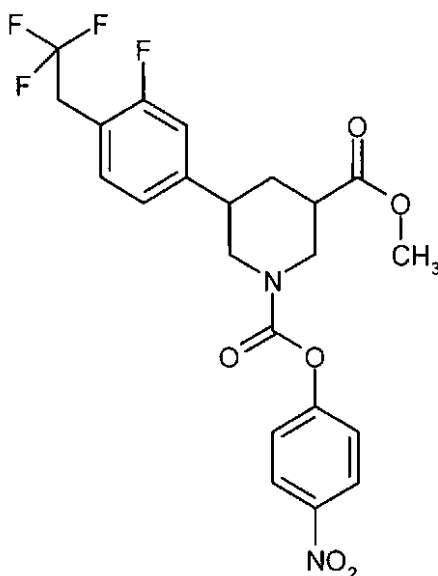
5-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla
 20 racémica de isómeros cis/trans]



- Se mezcló una solución de 7,75 g (17,1 mmol, pureza 69 %) del compuesto del Ejemplo 75A en metanol (107 ml) con 1,50 g de óxido de platino(IV) y solución concentrada de ácido clorhídrico (13,4 ml). Esto estuvo seguido por
- 5 hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a $3,5 \times 10^5$ Pa durante la noche, luego adición de otros 800 mg de óxido de platino(IV) y de nuevo por hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a $3,5 \times 10^5$ Pa durante la noche. La adición de otro 1,00 g de óxido de platino(IV) estuvo seguida por hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a $3,5 \times 10^5$ Pa durante la noche.
- 10 La solución de reacción se filtró a través de Celite, el residuo del filtro se lavó con metanol y los filtrados reunidos se concentraron al vacío. El residuo se recogió en agua, luego se ajustó hasta pH = 9 con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y seguidamente se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío.
- 15 Rendimiento: 6,01 g (86 % del teórico, pureza 78 %).
- CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 0,73$ min y $0,74$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 320$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 77A

- 5-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo-1-(4-nitrofenilo) [mezcla racémica de isómeros cis/trans]
- 20

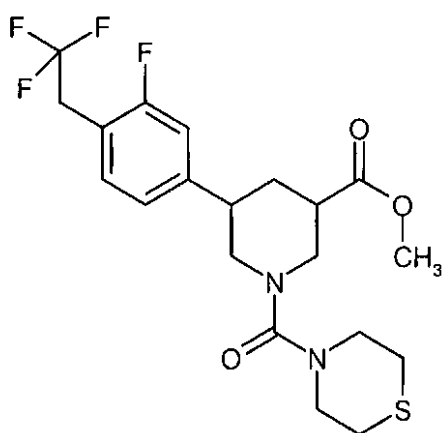


Se mezcló una solución de 4,00 g (9,52 mmol, pureza 76 %) del compuesto del Ejemplo 76A en diclorometano (111 ml) con 4,65 ml (3,37 g, 33,3 mmol) de triamina y luego, a 0 °C, se mezcló con 1,92 g (9,52 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. La solución de reacción se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 5,42 g (94 % del teórico, pureza 80 %)

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,42$ min y $1,44$ min (isómeros cis/trans); EM (I-Epos): $m/z = 485 [M+H]^+$.

Ejemplo 78A

5-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

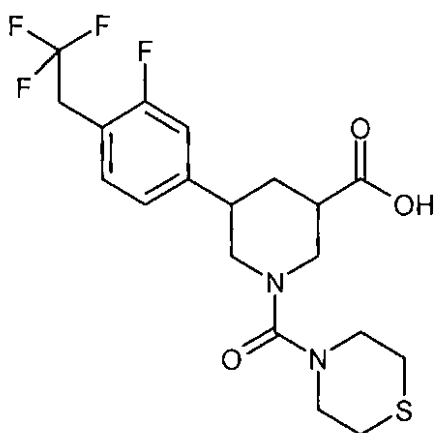


Se mezcló una solución de 5,85 g (9,54 mmol, pureza 80 %) del compuesto del Ejemplo 77A en 1-metil-2-pirrolidona (50 ml) con 5,43 ml (5,91 g, 57,2 mmol) de tiomorfolina y 4,99 ml (3,70 g, 28,6 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y luego se calentó en 4 porciones en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 45 min. Para el procesamiento, las soluciones de reacción se combinaron y purificaron directamente mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 4,29 g (93 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,15$ min y 1,17 min (isómeros *cis/trans*); EM (IEpos): $m/z = 449 [M+H]^+$.

Ejemplo 79A

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

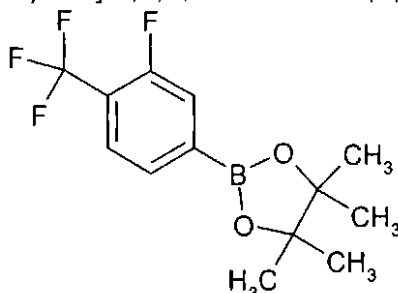


A una solución de 4,29 g (9,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 78A en metanol (190 ml) se añadieron, a TA, 10,7 g (112 mmol) de *tert*-butóxido potásico. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Para el procesamiento, el metanol se eliminó al vacío, y el residuo se mezcló con agua y acidificó (pH=1) con solución acuosa 1N 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 al vacío. Rendimiento: 3,94 g (76 % del teórico, pureza 80 %).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,04$ min; EM (IEpos): $m/z = 435 [M+H]^+$.

10 **Ejemplo 80A**

2-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



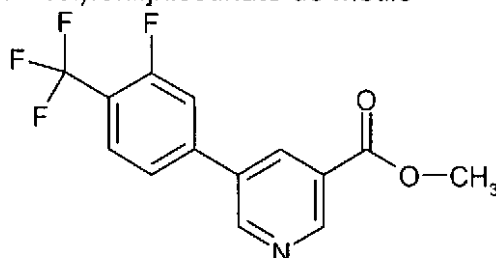
Se añadieron a una mezcla de 25 g (99,8 mmol) de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno en 500 ml de dioxano en atmósfera de argón a TA 27,8 g (109,8 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis-1,3,2-dioxaborolano, 2,91

g (3,99 mmol) de complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferrocenodicloropaldio(II) diclorometano y con 29,38 g (299,4 mmol) de acetato potásico. La mezcla de reacción se agitó por debajo de 100°C durante varias horas hasta que la conversión fue sustancialmente completa. La mezcla se filtró a través de Celite y se mezcló con agua. Después de la adición de acetato de etilo y separación de fases, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 60, eluyente: ciclohexano / acetato de etilo 3:1). Esto dio 18,22 g de producto bruto con un 73 % de pureza (CL-EM), que se hizo reaccionar sin ninguna otra etapa de purificación.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,82 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 1,32 (s, 12H).

Ejemplo 81A

5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]nicotinato de metilo

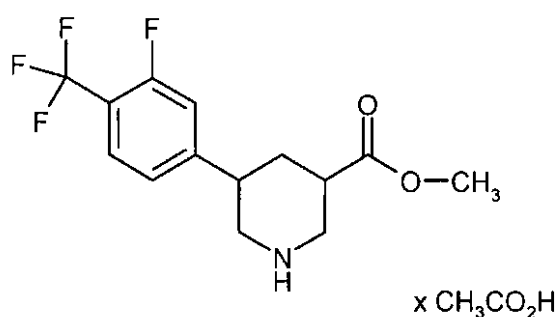


De acuerdo con el Procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 18,2 g (aproximadamente 62,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 80A y 5,4 g (25,1 mmol) de 5-bromonicotinato de metilo. Rendimiento: 7,0 g (36 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): T_R = 1,11 min; EM (IEpos): m/z = 300 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82A

5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo, hidroacetato [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

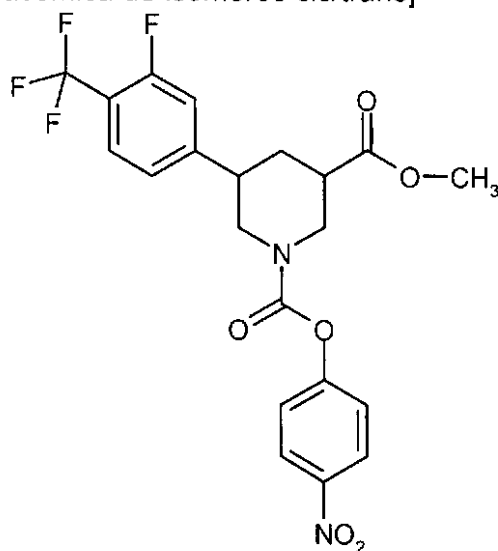


De acuerdo con el Procedimiento general 7A, se sometieron a hidrogenación 7 g (23 mmol) del compuesto del Ejemplo 81A. Rendimiento: 8,5 g (99 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 0,87$ y $0,89$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 306$ $[M+H-AcOH]^+$.

Ejemplo 83A

5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo-1-(4-nitrofenilo) [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



10

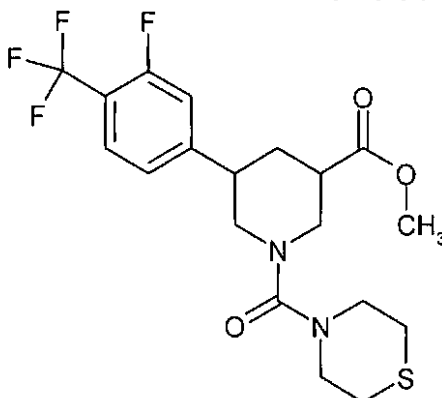
Se cargaron inicialmente 2,3 g (6,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 82A en 83 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0°C, y se añadieron 3,5 ml (2,55 g, 25,2 mmol) de triamina y 1,27 g (6,30 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo.

La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó a TA durante 1 h. Ésta se lavó repetidamente con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 651 mg (22 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,26$ min; EM (IEpos): $m/z = 471$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 84A

5-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

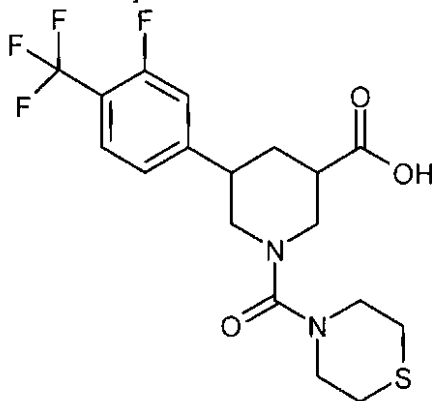


- 10 Se añadieron 651 mg (1,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 83A, 0,99 g (9,69 mmol) de tiomorfolina y 0,84 ml (0,63 g, 4,84 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a 9 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se calentó en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 1 h. Para el procesamiento, la solución de reacción se mezcló con agua. Después de la
- 15 adición de acetato de etilo y separación de fases, la fase orgánica se lavó con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. Esto dio 550 mg de producto bruto con un 80 % de pureza (CL-EM), que se hizo reaccionar sin ninguna otra etapa de purificación.

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,15$ min y $1,17$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 435$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 85A

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

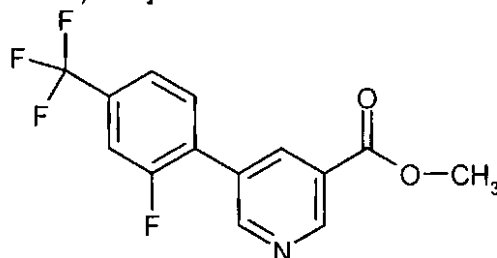


De acuerdo con el Procedimiento general 4A, se hicieron reaccionar 0,55 g (1,01 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A con 1,14 g (10,1 mmol) de *terc*-butóxido potásico. Esto dio 455 mg de producto bruto con un 78 % de pureza (CL-EM), que se hizo reaccionar sin ninguna otra etapa de purificación. Rendimiento: 550 mg (73 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 10B): $T_R = 2,28$ min; EM (IEpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 86A

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



15

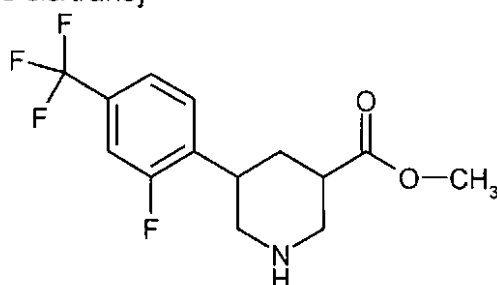
De acuerdo con el Procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 5,0 g (20,6

mmol) de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno y 13,53 g (51,44 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo. Rendimiento: 3,6 g (58 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,13$ min; EM (IEpos): $m/z = 300 [M+H]^+$.

5 **Ejemplo 87A**

5-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



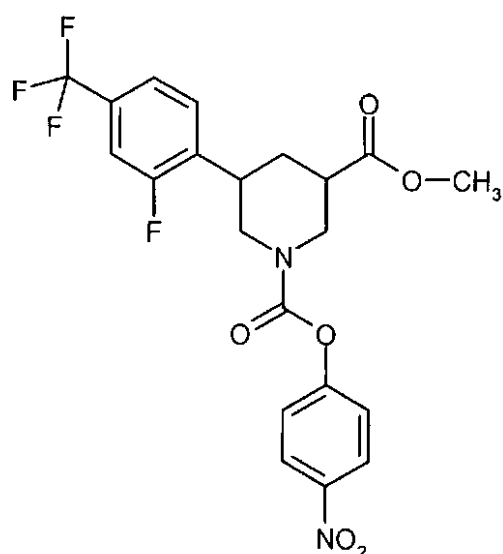
De acuerdo con el Procedimiento general 7A, se sometieron a hidrogenación

10 3,6 g (12,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A. Rendimiento: 3,0 g (82 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 0,85$ min y $0,87$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 306 [M+H]^+$.

Ejemplo 88A

15 5-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo-1-(4-nitrofenilo) [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

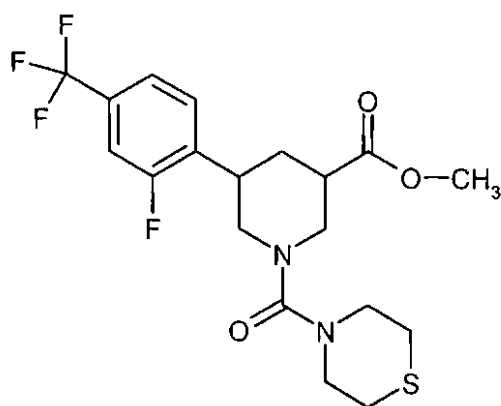


Se cargaron inicialmente 938 mg (3,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A en 40 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0°C, y se mezcló con 1,28 ml (0,93 g, 9,22 mmol) de triamina y 0,62 g (3,07 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó a TA durante 16 h. Ésta se lavó repetidamente con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Esto dio 1,21 g de producto bruto con un 85 % de pureza (CL-EM), que se hizo reaccionar sin ninguna otra etapa de purificación.

- 10 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,28$ min y 1,30 min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 471$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 89A

5-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

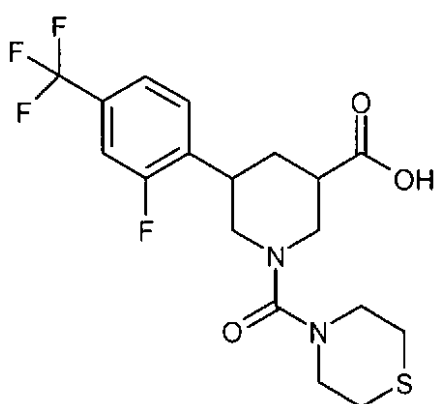


Se añadieron 1,28 g (2,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 88A, 1,41 g (13,6 mmol) de tiomorfolina y 1,13 g (8,18 mmol) de carbonato potásico a 18 ml de DMF, y la mezcla se calentó en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 40 minutos. Para el procesamiento, la solución de reacción se concentró por evaporación rotatoria, y el residuo se mezcló con agua. Después de la adición de acetato de etilo y separación de fases, la fase orgánica se lavó con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. Esto dio 946 mg de producto bruto en 72 % de pureza (CL-EM), que se hizo reaccionar sin ninguna otra etapa de purificación.

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,32$ y $1,36$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 435$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 90A

15 Ácido 5-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

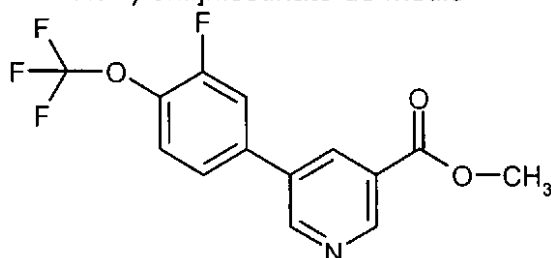


De acuerdo con el Procedimiento general 4A, se hicieron reaccionar 945 mg (1,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 89A con 1,74 g (15,5 mmol) de *tert*-butóxido potásico. Esto dio 762 mg de producto bruto en 69 % de pureza (CL-EM), que se hizo reaccionar sin ninguna otra etapa de purificación.

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,21$ min; EM (IEpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 91A

5-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinato de metilo



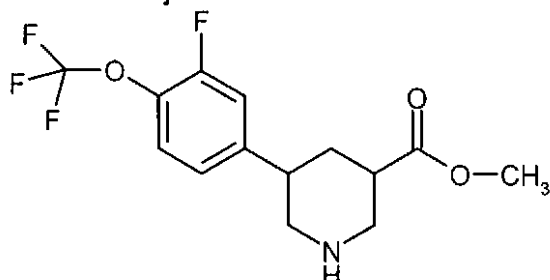
De acuerdo con el Procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 8,0 g (30,9 mmol) de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno y 20,13 g (77,22 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo. Rendimiento: 8,02 g (69 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,14$ min; EM (IEpos): $m/z = 316$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 92A

5-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla

racémica de isómeros cis/trans]

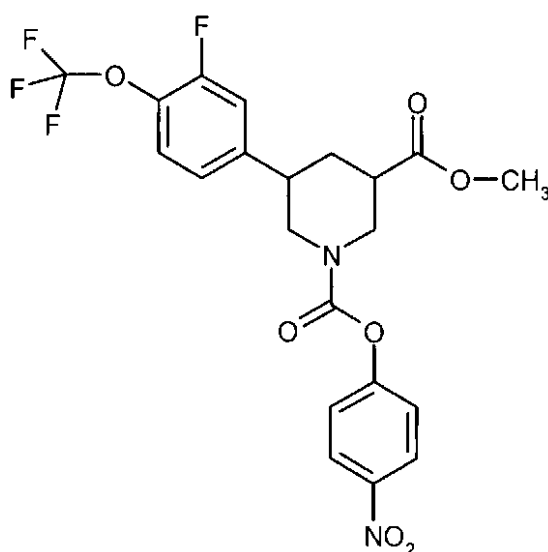


Se mezcló una solución de 5,73 g (18,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 91A en 116 ml de etanol con 1,11 g (0,27 mmol) de óxido de platino y se sometió a
5 hidrogenación con 14,3 ml de solución concentrada de ácido clorhídrico y a TA durante la noche en una atmósfera de hidrógeno a $3,5 \times 10^5$ Pa. El catalizador se filtró entonces a través de una capa de filtro y se lavó repetidamente con etanol. Los filtrados reunidos se concentraron al vacío. Rendimiento: 5,95 g (100 % del teórico).

- 10 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 1,53$ min y $1,56$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 322$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 93A

5-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo-1-(4-nitrofenilo) [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

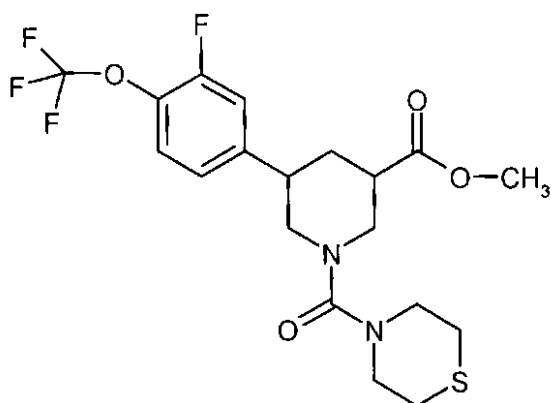


Se cargaron inicialmente 1,74 g (5,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 92A en 80 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0°C, y se mezcló con 1,5 ml (1,09 g, 10,8 mmol) de triamina y 1,09 g (5,42 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó a TA durante 16 h. Ésta se lavó repetidamente con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 2,4 g (87 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,74$ y $2,77$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 94A

5-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

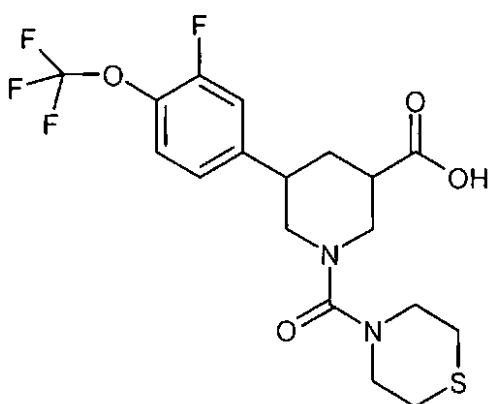


Se añadieron 2,40 g (4,93 mmol) del compuesto del Ejemplo 93A, 3,56 g (34,5 mmol) de tiomorfolina y 3,0 ml (2,32 g, 17,3 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a 28 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se calentó en 2 porciones en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 1 h. Para el procesamiento, las soluciones de reacción se reunieron y se mezclaron con agua. Después de la adición de acetato de etilo y separación de fases, la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 1,97 g (89 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,35$ y $1,38$ min (isómeros cis/trans); EM (IEpos): $m/z = 451$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 95A

Ácido 5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

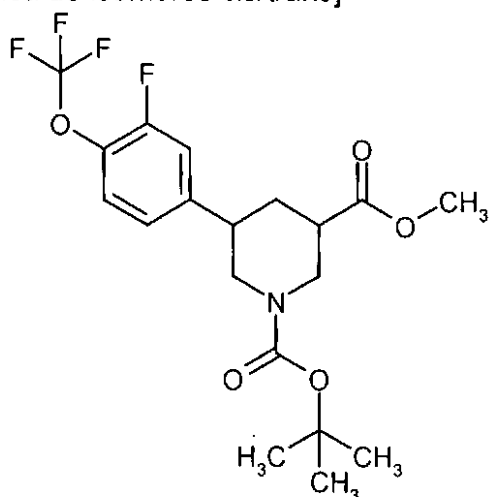


De acuerdo con el Procedimiento general 4A, se hicieron reaccionar 1,95 g (4,329 mmol) del compuesto del Ejemplo 94A con 4,86 g (43,3 mmol) de *tert*-butóxido potásico. Rendimiento: 1,66 g (83 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,07$ min; EM (IEpos): $m/z = 437$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 96A

5-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-metilo [mezcla racémica de isómeros *cis/trans*]



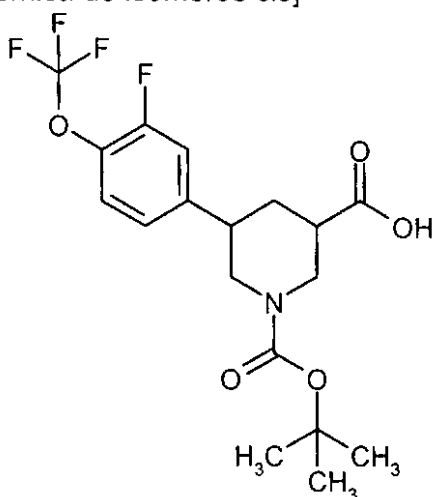
- 10 Se disolvieron 1,02 g (3,17 mmol) de 5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo en 43 ml de diclorometano y se mezcló, mientras se enfriaba con un baño de hielo, con 0,88 ml (0,64 g,

6,34 mmol) de triamina. Se añadieron 0,69 g (3,17 mmol) de dicarbonato de di-
terc-butilo, disuelto en 20 ml de diclorometano. Después de un tiempo de
 reacción de una hora, se añadieron a la mezcla 50 ml de diclorometano y se
 lavó tres veces con 100 ml de agua cada vez. La fase orgánica se secó sobre
 5 sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 1,25 g (93 % del
 teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,51$ min y $1,53$ min (isómeros *cis/trans*); EM
 (IE_{neg}): $m/z = 406$ $[M-CH_3-H]^+$.

Ejemplo 97A

- 10 Ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-
 carboxílico [mezcla racémica de isómeros *cis*]



- Se disolvieron 3,72 g (8,82 mmol) de 5-[3-fluoro-4-
 (trifluorometoxi)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 3-metilo en 65 ml
 15 de metanol y se mezcló a TA con 9,90 g (88,2 mmol) de *terc*-butóxido potásico.
 Después de un tiempo de reacción de 19 horas, la mezcla se concentró al
 vacío, se recogió en 50 ml de agua y se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico 1
 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo.

Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 3,11 g (85 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,57$ min; EM (IEpos): $m/z = 408 [M+H]^+$.

5 Ejemplos de realización

Procedimiento general 1: Formación de oxadiazol

Se mezcla una solución del ácido piperidin-3-carboxílico apropiado en dimetilformamida (10-20 ml/mmol) en atmósfera de argón a TA con HATU (1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 eq.) y el *N*-hidroxiimidocarbamato de alquilo apropiado (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agita a TA hasta que la formación del intermedio es completa y luego se agita de nuevo a 120°C hasta que se forma el producto deseado a partir de este intermedio. La mezcla de reacción se purifica entonces mediante HPLC preparativa.

Procedimiento general 2: Formación del sulfóxido

Se mezcla una solución del tioéter apropiado en diclorometano (40-50 ml/mmol) a temperatura ambiente con ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,9-1,0 equivalentes, 50 %) y luego se agita durante 30 min. Para el procesamiento, la solución de reacción se diluye con diclorometano y luego se lava con solución acuosa 1N de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El compuesto se purifica mediante HPLC preparativa si se considera necesario.

Procedimiento general 3: Formación de sulfona

Se mezcla una solución del tioéter apropiado en diclorometano (40-50 ml/mmol) a temperatura ambiente con ácido *meta*-cloroperbenzoico (2,5 equivalentes, 50 %) y luego se agita durante 30 min. Para el procesamiento, la

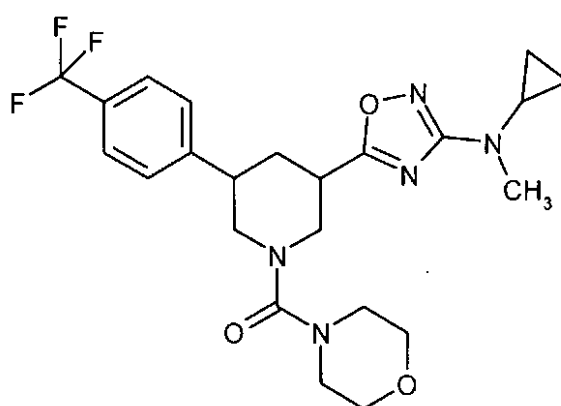
solución de reacción se diluye con diclorometano y luego se lava con solución acuosa 1N de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El compuesto se purifica mediante HPLC preparativa si se considera necesario.

5 **Procedimiento general 4: Formación de oxadiazol**

El ácido carboxílico es disuelve en dioxano/dimetilformamida (3:1, 1 ml/mmol) y se calienta hasta 60°C. Después de la adición de *N,N'*-carbonildiimidazol (1,5 eq.), se disuelve en dioxano/dimetilformamida (4:1, 1,6 ml/mmol), la mezcla se agita a 60°C durante 3 h. Después de enfriar hasta TA, el *N'*-
10 hidroxilimidocarbamato de alquilo (1,5 eq), disuelto en dioxano/dimetilformamida 1:1, se añade gota a gota y se agita a 40°C durante la noche. A continuación se elimina el dioxano al vacío. El residuo disuelto en dimetilformamida se agita entonces a 115°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con agua. Después de extraer con
15 diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 1

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



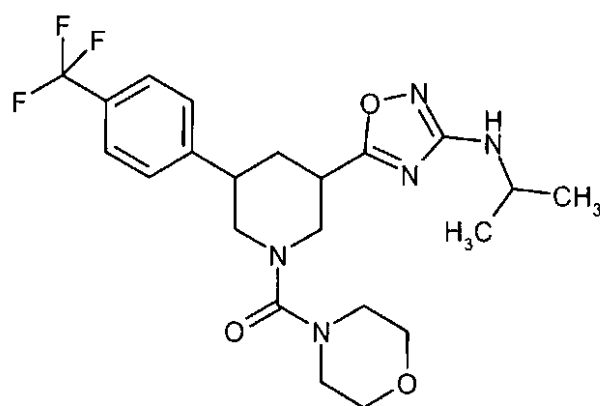
A una solución de 109 mg (0,245 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 2,0 ml de etanol se añadieron 523 mg (7,35 mmol) de ciclopropilamina, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 90°C durante 12 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 42,0 mg (36 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,19$ min; EM (IEpos): $m/z = 480 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 3,96 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (t, 4 H), 3,30-3,23 (m, 1 H), 3,20 (d, 4 H), 3,07-2,96 (m, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,97 (c, 1 H), 0,77-0,69 (m, 2 H), 0,65-0,57 (m, 2 H); un protón oculto.

Ejemplo 2

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



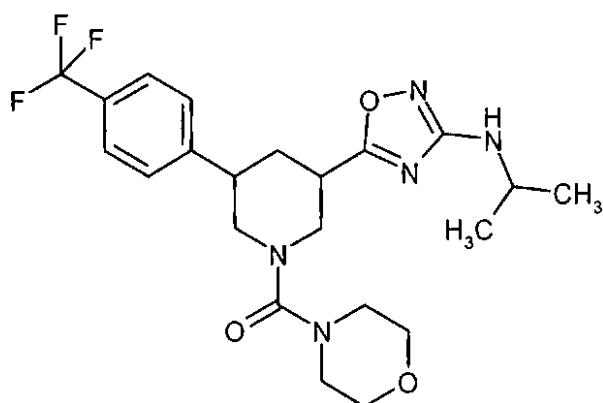
A una solución de 100 mg (0,225 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 1,5 ml de etanol se añadieron 266 mg (4,50 mmol) de isopropilamina, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. Se añadieron otros 266 mg (4,50 mmol) de isopropilamina y la mezcla se agitó en el microondas a 80°C durante otras 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 69,0 mg (66 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,29$ min; EM (IEpos): $m/z = 468$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,63 (d, 1 H), 3,59-3,54 (m, 4 H), 3,50 (dd, 1 H), 3,19 (t, 5 H), 3,05-2,94 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 1,13 (d, 6 H).

Ejemplo 3

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

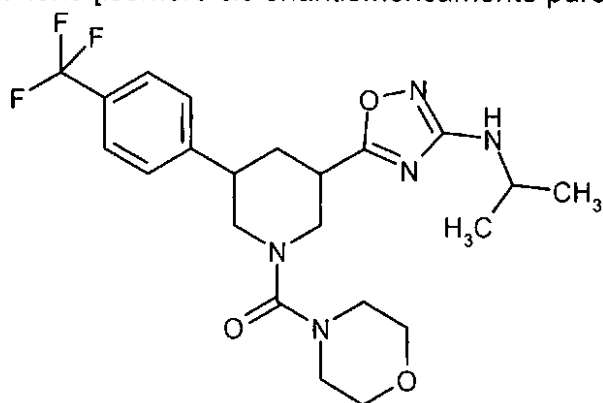


La separación enantiomérica de 53,0 mg del compuesto del Ejemplo 2 de acuerdo con el Procedimiento 1D dio 15,0 mg del Ejemplo 3 (enantiómero 1) y 17,0 mg del Ejemplo 4 (enantiómero 2).

- 5 HPLC (Procedimiento 1E): $T_R = 8,96$ min, > 99,5 % ee;
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,63 (d, 1 H), 3,59-3,54 (m, 4 H), 3,50 (dd, 1 H), 3,19 (t, 5 H), 3,05-2,94 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 1,13 (d, 6 H).

Ejemplo 4

- 10 {3-[3-(Isopropilamino)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 53,0 mg del compuesto del Ejemplo 2 de acuerdo con el Procedimiento 1D dio 15,0 mg del Ejemplo 3 (enantiómero 1) y

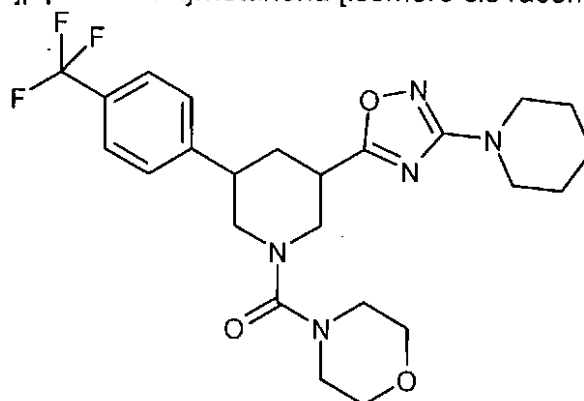
17,0 mg del Ejemplo 4 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 1E): $T_R = 23,24$ min, > 99,5 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 6,75 (d, 1 H),
3,96 (d, 1 H), 3,63 (d, 1 H), 3,59-3,54 (m, 4 H), 3,50 (dd, 1 H), 3,19 (t, 5 H),
5 3,05-2,94 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 1,13 (d, 6 H).

Ejemplo 5

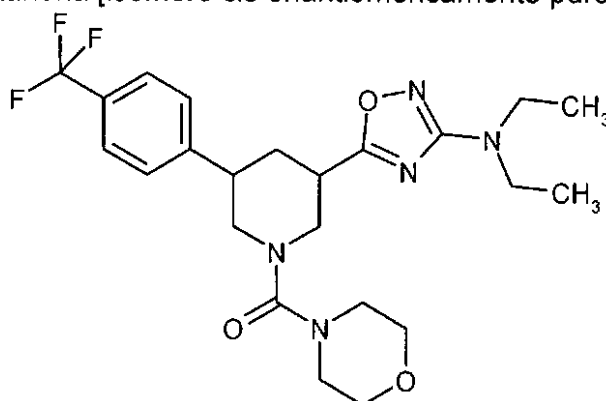
Morfolin-4-il{3-[3-(piperidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



- 10 A una solución de 100 mg (0,225 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 1,5 ml de etanol se añadieron 195 mg (2,25 mmol) de piperidina, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 90,0 mg (80 % del teórico).
- 15 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,23$ min; EM (IEpos): $m/z = 494$ $[M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,54 (d, 2 H), 3,98 (d, 1 H), 3,64-3,46 (m, 5 H), 3,42 (s ancho, 1 H), 3,22-3,12 (m, 3 H), 3,07-2,98 (m, 3 H), 2,33 (d, 1 H), 2,24-2,12 (m, 1 H), 1,61-1,49 (m, 6 H); cinco protones ocultos.

Ejemplo 6

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



A una solución de 100 mg (0,225 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 1,5 ml de etanol se añadieron 163 mg (2,25 mmol) de diamina, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. Se añadieron otros 163 mg (2,25 mmol) de diamina y la mezcla se agitó en el microondas a 80°C durante otras 2 horas. Después de añadir otros 704 mg (9,63 mmol) de diamina, la mezcla se agitó de nuevo en el microondas a 80°C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. La separación enantiomérica de 51,8 mg del racemato obtenido de acuerdo con el Procedimiento 2D dio 25,0 mg del Ejemplo 6 (enantiómero 1) y 24,0 mg del Ejemplo 7 (enantiómero 2).

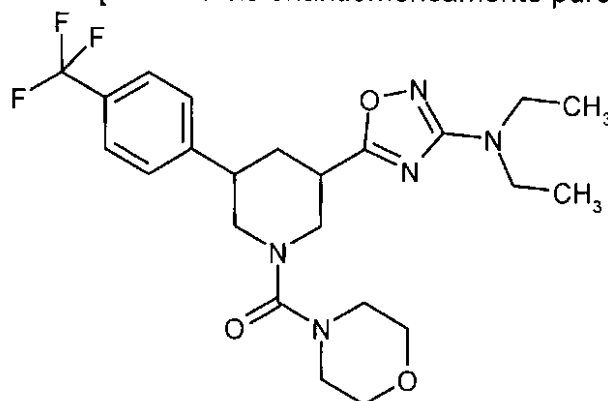
HPLC (Procedimiento 2E): T_R = 8,92 min, >99,0 % ee; (enantiómero 1).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,70 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 3,96 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (s ancho, 4 H), 3,19 (s ancho, 4 H), 3,08-2,96 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 2,04-1,90 (m, 1 H), 1,09 (t, 6 H); cinco protones ocultos.

Ejemplo 7

{3-[3-(Dietilamino)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)-

(morfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



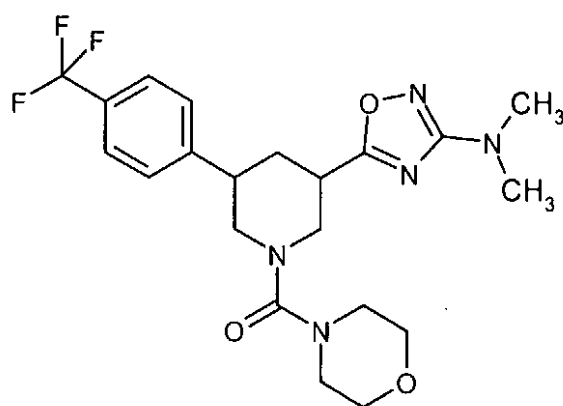
A una solución de 100 mg (0,225 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 1,5 ml de etanol se añadieron 163 mg (2,25 mmol) de diamina, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. Se añadieron otros 163 mg (2,25 mmol) de diamina y la mezcla se agitó en el microondas a 80°C durante otras 2 horas. Después de añadir otros 704 mg (9,63 mmol) de diamina, la mezcla se agitó de nuevo en el microondas a 80°C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. La separación enantiomérica de 51,8 mg del racemato obtenido de acuerdo con el Procedimiento 2D dio 25,0 mg del Ejemplo 6 (enantiómero 1) y 24,0 mg del Ejemplo 7 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 3E): $T_R = 14,64$ min, >99,0 % ee; (enantiómero 2).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 3,96 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (s ancho, 4 H), 3,19 (s ancho, 4 H), 3,08-2,96 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 2,04-1,90 (m, 1 H), 1,09 (t, 6 H); cinco protones ocultos.

Ejemplo 8

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



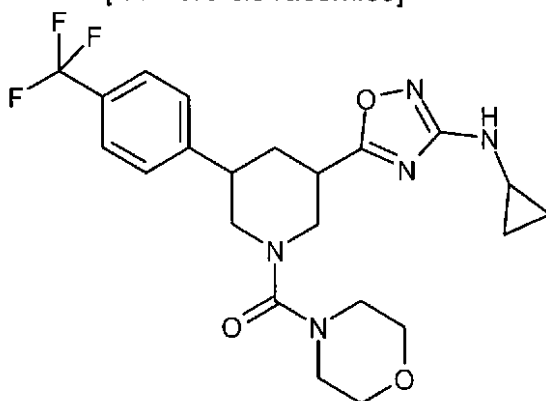
A una solución de 158 mg (0,355 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 2,5 ml de etanol se añadieron 2,50 ml (19,7 mmol, 40 % en agua) de solución de diamina y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 94,0 mg (58 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): $T_R = 1,10$ min; EM (IEpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 3,95 (d, 1 H), 3,61 (s ancho, 1 H), 3,56 (s ancho, 4 H), 3,26 (s ancho, 1 H), 3,19 (s ancho, 4 H), 3,08-2,97 (m, 3 H), 2,92 (s, 6 H), 2,28 (d, 1 H), 2,04-1,88 (m, 1 H).

Ejemplo 9

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



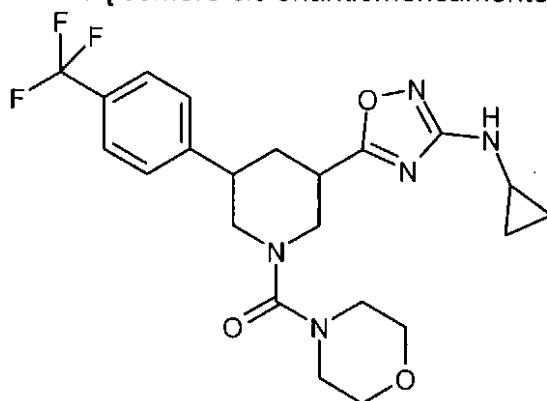
A una solución de 150 mg (0,337 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 1,5 ml de etanol se añadieron 385 mg (6,74 mmol) de ciclopropilamina, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. Se añadieron otros 385 mg (6,74 mmol) de ciclopropilamina y la mezcla se agitó en el microondas a 80°C durante otras 2 horas. Esto estuvo seguido por agitación en el microondas a 90°C durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 95,3 mg (61 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,22$ min; EM (IEpos): $m/z = 466 [M+H]^+$;

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (s ancho, 4 H), 3,27-3,14 (m, 5 H), 3,07-2,92 (m, 3 H), 2,44 (dt, 1 H), 2,29 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 0,68-0,58 (m, 2 H), 0,49-0,40 (m, 6 H).

Ejemplo 10

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



La separación enantiomérica de 95,3 mg del compuesto del Ejemplo 9 de acuerdo con el Procedimiento 1D dio 36,0 mg del Ejemplo 10 (enantiómero 1)

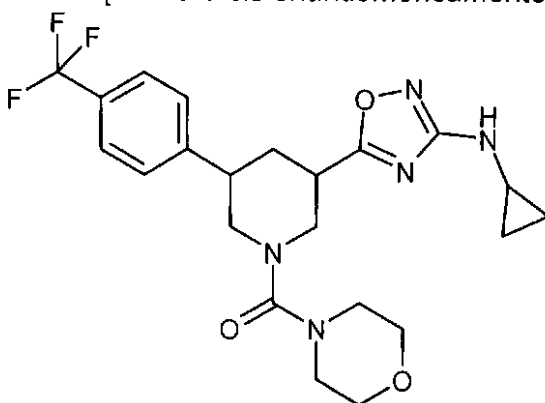
y 17,0 mg del Ejemplo 11 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 3E): $T_R = 8,74$ min, > 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 7,17 (d, 1 H),
3,95 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (s ancho, 4 H), 3,27-3,14 (m, 5 H), 3,07-2,92
5 (m, 3 H), 2,44 (dt, 1 H), 2,29 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 0,68-0,58 (m, 2 H), 0,49-
0,40 (m, 6 H).

Ejemplo 11

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



10

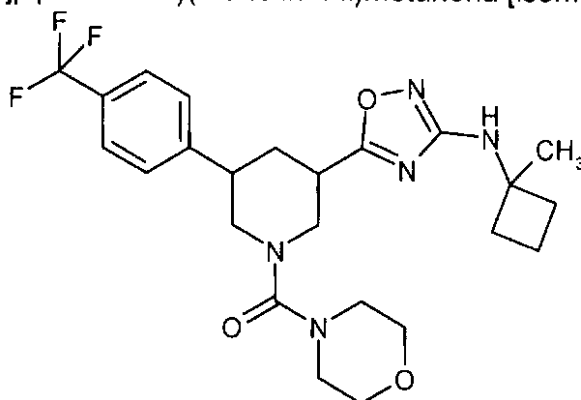
La separación enantiomérica de 95,3 mg del compuesto del Ejemplo 9 de acuerdo con el Procedimiento 1D dio 36,0 mg del Ejemplo 10 (enantiómero 1) y 43,0 mg del Ejemplo 11 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 3E): $T_R = 23,26$ min, > 99,0 % ee;

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 7,17 (d, 1 H),
3,95 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (s ancho, 4 H), 3,27-3,14 (m, 5 H), 3,07-2,92
(m, 3 H), 2,44 (dt, 1 H), 2,29 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 0,68-0,58 (m, 2 H), 0,49-
0,40 (m, 6 H).

Ejemplo 12

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

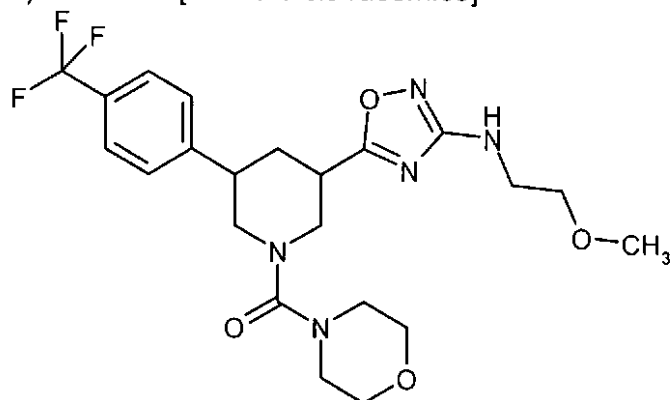


A una solución de 100 mg (0,225 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 1,5
 5 ml de etanol se añadieron 383 mg (4,50 mmol) de 1-metilciclobutanamina, y
 luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h y
 luego a 90°C durante 2 h. Se añadieron otros 383 mg (4,50 mmol) de 1-
 metilciclobutanamina y la mezcla se agitó en el microondas a 90°C durante
 otras 6 horas y luego a 100°C durante 6 h. A continuación, se añadieron otros
 10 383 mg (4,50 mmol) de 1-metilciclobutanamina y la mezcla se agitó en el
 microondas a 100 °C durante otras 20 h. El disolvente se eliminó al vacío y el
 producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 27,2 mg
 (24 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,23$ min; EM (IEpos): $m/z = 494 [M+H]^+$;
 15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 7,04 (s, 1 H),
 3,96 (d, 1 H), 3,63 (d, 1 H), 3,56 (d, 4 H), 3,27-3,14 (m, 5 H), 3,08-2,90 (m, 3
 H), 2,35-2,22 (m, 3 H), 1,96 (c, 1 H), 1,90-1,81 (m, 2 H), 1,79-1,65 (m, 2 H),
 1,39 (s, 3 H).

Ejemplo 13

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



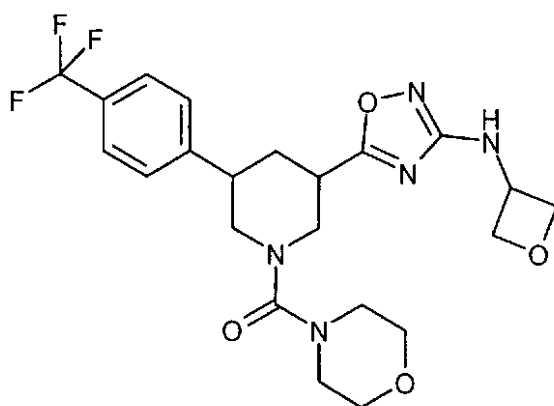
A una solución de 100 mg (0,225 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 3,0
 5 ml de etanol se añadieron 25,6 mg (0,337 mmol) de 2-metoxiamina, y luego la
 mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Se añadieron otros 51,2 mg
 (0,674 mmol) de 2-metoxiamina, y la mezcla se agitó a 60°C durante otras
 12 h. Esto estuvo seguido por agitación en el microondas a 80°C durante otras
 24 h y luego a 120°C durante 45 min. El disolvente se eliminó al vacío y el
 10 producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 15,3 mg
 (12 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,18$ min; EM (IEpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 6,89 (t, 1 H),
 3,95 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (t, 4 H), 3,47-3,40 (m, 2 H), 3,26-3,16 (m, 10
 15 H), 3,06-2,93 (m, 3 H), 2,28 (d, 1 H), 1,95 (m, 1 H).

Ejemplo 14

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



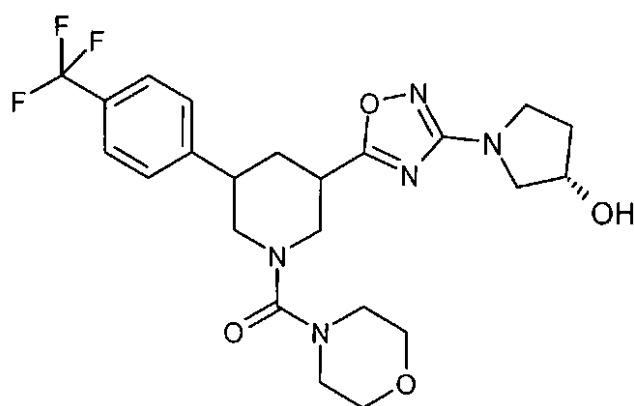
A una solución de 100 mg (0,225 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 1,5 ml de etanol se añadieron 335 mg (4,50 mmol) de oxetan-3-amina, y luego la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 días. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 59,7 mg (55 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): $T_R = 0,98$ min; EM (IEpos): $m/z = 482 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,74$ - $7,66$ (m, 3 H), $7,56$ (d, 2 H), $4,73$ (t, 2 H), $4,60$ - $4,50$ (m, 1 H), $4,51$ - $4,45$ (m, 2 H), $3,95$ (d, 1 H), $3,62$ (d, 1 H), $3,59$ - $3,53$ (m, 4 H), $3,29$ - $3,16$ (m, 5 H), $3,06$ - $2,93$ (m, 3 H), $2,29$ (d, 1 H), $1,96$ (c, 1 H).

Ejemplo 15

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



A una solución de 150 mg (0,337 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 2,25 ml de etanol se añadieron 588 mg (6,74 mmol) de (3S)-pirrolidin-3-ol, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 84,9 mg (51 % del teórico).

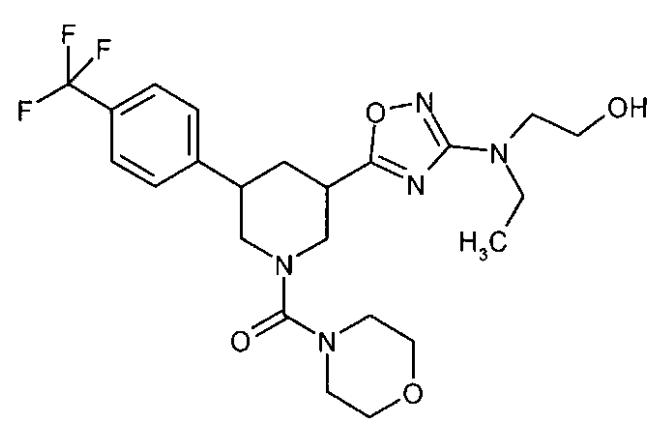
CL-EM (Procedimiento 9B): $T_R = 0,97$ min; EM (IEpos): $m/z = 496 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,98 (d, 1 H), 4,35 (s ancho, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (s ancho, 4 H), 3,44-3,35 (m, 3 H), 3,29-3,14 (m, 6 H), 3,09-2,96 (m, 3 H), 2,28 (d, 1 H), 2,04-1,91 (m, 2 H), 1,90-1,79 (m, 1 H).

Ejemplo 16

(3-{3-[Etil(2-hidroxietil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-[4-

(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]

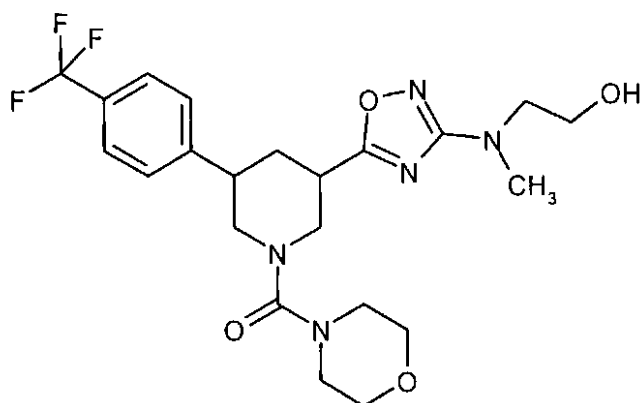


A una solución de 150 mg (0,337 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 2,25 ml de etanol se añadieron 601 mg (6,74 mmol) de 2-(etilamino)etanol, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. Se añadieron otros 601 mg (6,74 mmol) de 2-(etilamino)etanol y la mezcla se agitó en el microondas a 100 °C durante otras 7 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 28,3 mg (17 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): $T_R = 1,03$ min; EM (IEpos): $m/z = 498 [M+H]^+$;
 10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 3,95 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,59-3,48 (m, 6 H), 3,28-3,16 (m, 5 H), 3,07-2,95 (m, 3 H), 2,28 (d, 1 H), 1,97 (c, 1 H), 1,09 (t, 3 H).

Ejemplo 17

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



A una solución de 150 mg (0,337 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 2,25 ml de etanol se añadieron 507 mg (6,74 mmol) de 2-(metilamino)etanol, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. Se añadieron otros 507 mg (6,74 mmol) de 2-(metilamino)etanol y la mezcla se agitó en el microondas a 80 °C durante otras 2 horas y luego a 100°C durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 53,7 mg (33 % del teórico).

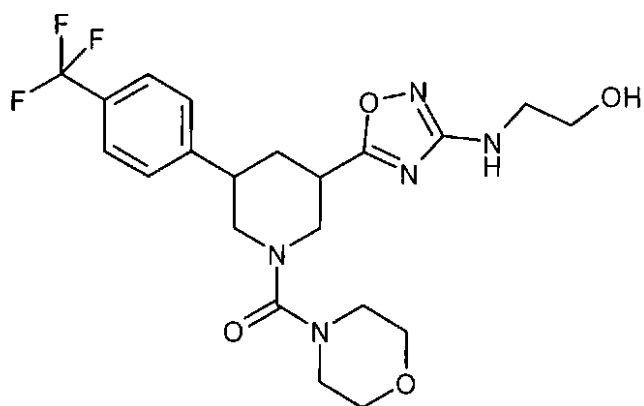
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,12$ min; EM (IEpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$;

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,70 (t, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,59-3,51 (m, 6 H), 3,37 (t, 2 H), 3,28-3,15 (m, 5 H), 3,07-2,98 (m, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,31-2,26 (m, 1 H), 1,97 (c, 1 H).

Ejemplo 18

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

15



A una solución de 150 mg (0,337 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 2,25 ml de etanol se añadieron 412 mg (6,74 mmol) de 2-aminoetanol, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 82,2 mg (52 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,06$ min; EM (IEpos): $m/z = 470 [M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 6,76 (t, 1 H), 4,65 (t, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,59-3,53 (m, 4 H), 3,49 (c, 2 H), 3,27-3,16 (m, 5 H), 3,12 (c, 2 H), 3,05-2,95 (m, 3 H), 2,28 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H).

Ejemplo 19

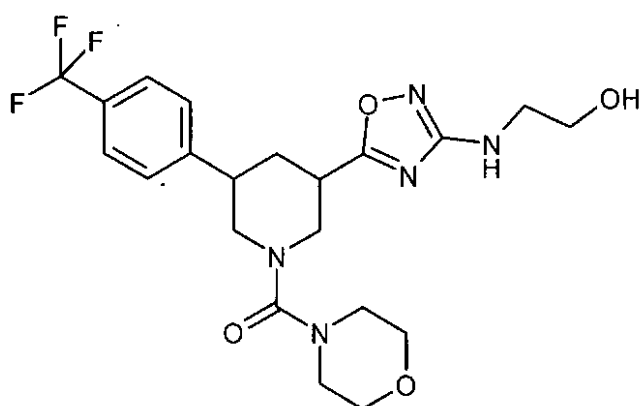
(3-{3-[(2-Hidroxietil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-[4-

(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)(morfolin-4-il)metanona

[isómero

cis

enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 82,2 mg del compuesto del Ejemplo 18 de acuerdo con el Procedimiento 3D dio 27,0 mg del Ejemplo 19 (enantiómero 1) y 38,0 mg del Ejemplo 20 (enantiómero 2).

5 HPLC (Procedimiento 4E): $T_R = 9,34$ min, > 99,5 % ee;

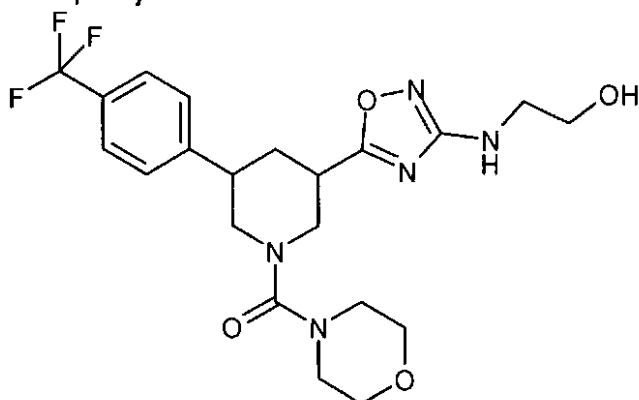
CL-EM (Procedimiento 9B): $T_R = 0,92$ min; EM (IEpos): $m/z = 470 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 6,76 (t, 1 H), 4,65 (t, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,59-3,53 (m, 4 H), 3,49 (c, 2 H), 3,27-3,16 (m, 5 H), 3,12 (c, 2 H), 3,05-2,95 (m, 3 H), 2,28 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H).

10 **Ejemplo 20**

(3-{3-[(2-Hidroxietil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-[4-

(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)(morfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



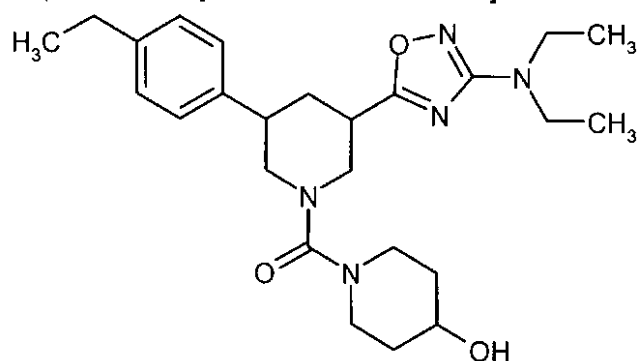
La separación enantiomérica de 82,2 mg del compuesto del Ejemplo 18 de acuerdo con el Procedimiento 3D dio 36,0 mg del Ejemplo 19 (enantiómero 1) y 43,0 mg del Ejemplo 20 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 4E): $T_R = 26,05$ min, > 99,5 % ee;

- 5 CL-EM (Procedimiento 9B): $T_R = 0,92$ min; EM (IEpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$;
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 6,76 (t, 1 H), 4,65 (t, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,59-3,53 (m, 4 H), 3,49 (c, 2 H), 3,27-3,16 (m, 5 H), 3,12 (c, 2 H), 3,05-2,95 (m, 3 H), 2,28 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H).

Ejemplo 21

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

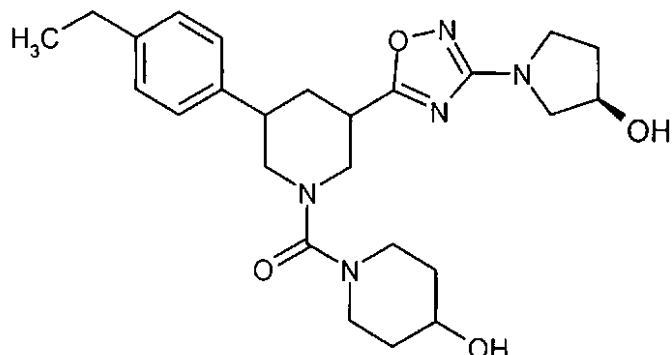


- A una solución de 45,0 mg (0,098 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 25A en 0,61 ml de etanol se añadieron 143 mg (1,96 mmol) de diamina, y luego la
 15 mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 5 h. Se añadieron otros 143 mg (1,96 mmol) de diamina y la mezcla se agitó en el microondas a 80°C durante otras 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 35,6 mg (80 % del teórico).

- 20 HPLC (Procedimiento 9B): $T_R = 1,17$ min; EM (IEpos): $m/z = 456$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

[3-(4-Etilfenil)-5-{3-[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-il(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]

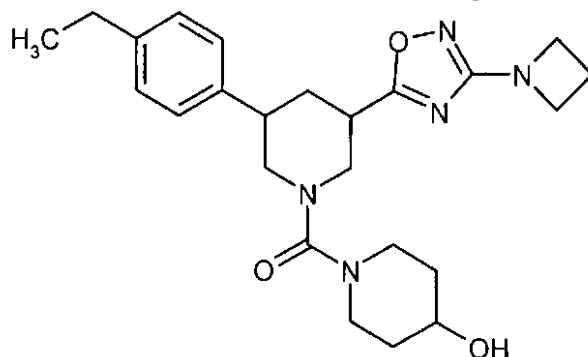


- 5 A una solución de 80,0 mg (0,191 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 25A en 1,20 ml de etanol se añadieron 333 mg (3,82 mmol) de (3*R*)-pirrolidin-3-ol, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío, se añadió diclorometano y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se
- 10 concentró al vacío. Rendimiento: 64,8 mg (70 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 6B): $T_R = 0,93$ min; EM (IEpos): $m/z = 470$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

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



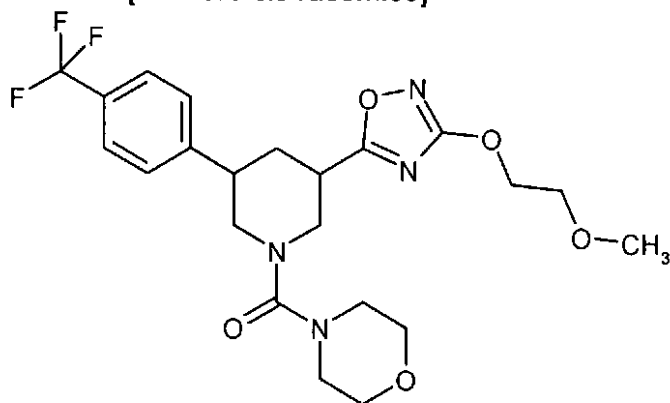
A una solución de 80,0 mg (0,174 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 25A en 1,10 ml de etanol se añadieron 198 mg (3,48 mmol) de azetidina, y luego la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 46,9 mg (61 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 9B): $T_R = 1,04$ min; EM (IEpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,21$ (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 4,66 (d, 1 H), 3,95 (dd 4 H), 3,88 (d, 1 H), 3,66-3,57 (m, 1 H), 3,55-3,42 (m, 3 H), 3,23 (tt, 1 H), 3,06-2,76 (m, 5 H), 2,57 (c, 2 H), 2,40-2,31 (m, 2 H), 2,22 (d, 1 H), 1,90 (c, 1 H), 1,75-1,65 (m, 1 H), 1,32-1,22 (m, 2 H), 1,16 (t, 3 H).

Ejemplo 24

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



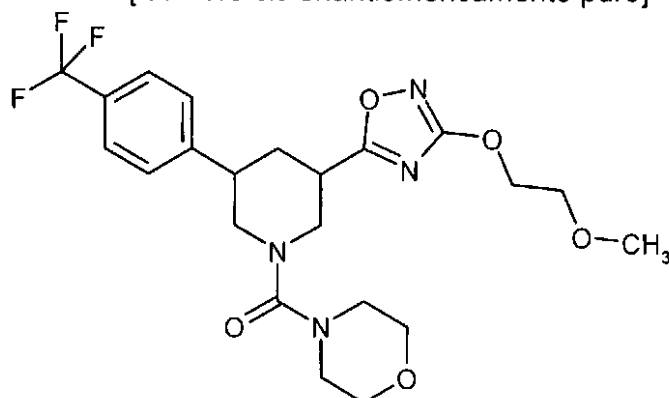
15 A una solución de 684 mg (8,99 mmol) de éter monometílico de etilenglicol en 8,00 ml de 1,4-dioxano se añadieron, a TA, tamices moleculares de 4Å y 0,90 ml (0,90 mmol; solución 1M en *n*-hexano) de base fosfazeno P_4 . A continuación, se añadieron 200 mg (0,450 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 2,0 ml de 1,4-dioxano y la mezcla de reacción se agitó a TA durante

2 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua, se filtró y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 89,8 mg (41 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,27$ min; EM (IEpos): $m/z = 485 [M+H]^+$.

Ejemplo 25

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



- 10 La separación enantiomérica de 89,8 mg del compuesto del Ejemplo 24 de acuerdo con el Procedimiento 3D dio 36,0 mg del Ejemplo 25 (enantiómero 1) y 34,0 mg del Ejemplo 26 (enantiómero 2).

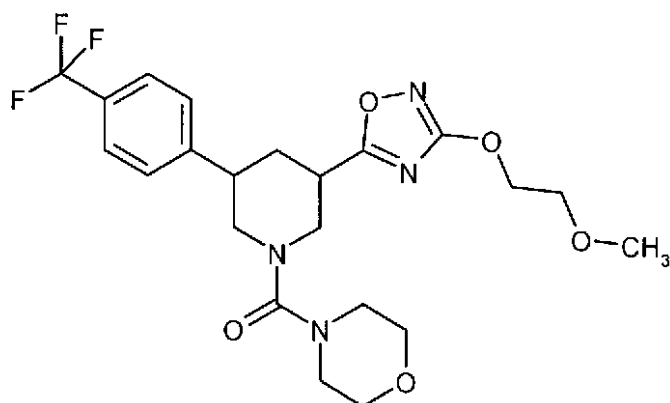
HPLC (Procedimiento 4E): $T_R = 9,08$ min, > 99,5 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,37 (dd, 2 H), 3,98 (d, 1 H), 3,71-3,60 (m, 3 H), 3,56 (t, 4 H), 3,20 (d, 4 H), 3,10-2,94 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 1,99 (c, 1 H); cuatro protones ocultos.

- 15

Ejemplo 26

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

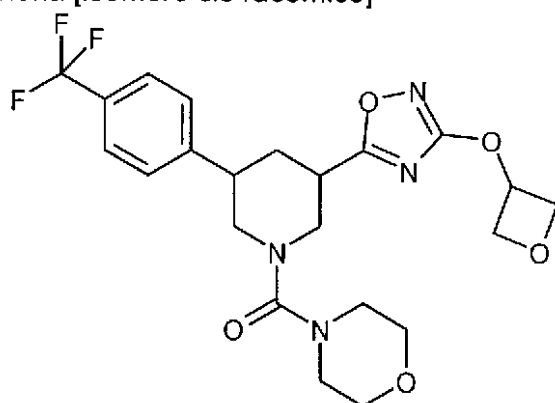


La separación enantiomérica de 89,8 mg del compuesto del Ejemplo 24 de acuerdo con el Procedimiento 3D dio 36,0 mg del Ejemplo 25 (enantiómero 1) y 34,0 mg del Ejemplo 26 (enantiómero 2).

- 5 HPLC (Procedimiento 4E): $T_R = 27,36$ min, > 99,5 % ee;
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,37 (dd, 2 H), 3,98 (d, 1 H), 3,71-3,60 (m, 3 H), 3,56 (t, 4 H), 3,20 (d, 4 H), 3,10-2,94 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 1,99 (c, 1 H); cuatro protones ocultos.

Ejemplo 27

- 10 Morfolin-4-il{3-[3-(oxetan-3-iloxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



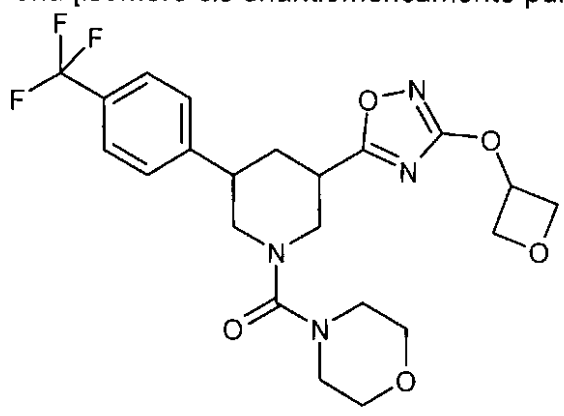
A una solución de 83,3 mg (1,12 mmol) de 3-hidroxioxetano en 4,00 ml de 1,4-dioxano se añadieron, a TA, tamices moleculares de 4Å y 0,23 ml (0,45 mmol;

solución 2M en THF) de base fosfazeno P₄. A continuación, se añadieron 100 mg (0,225 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 2,0 ml de 1,4-dioxano y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa 1N de cloruro de hidrógeno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 18,6 mg (17 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): T_R = 1,21 min; EM (IEpos): m/z = 483 [M+H]⁺; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,70 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 5,53-5,43 (m, 1 H), 4,86 (t, 2 H), 4,61 (dd, 2 H), 3,98 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (t, 4 H), 3,41-3,32 (m, 1 H), 3,20 (d, 4 H), 3,09-2,96 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 2,06-1,91 (m, 1 H).

Ejemplo 28

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



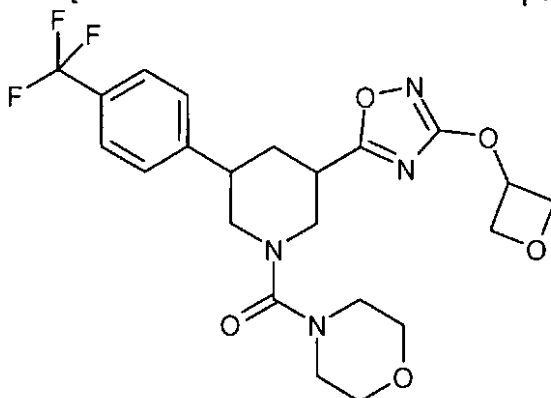
La separación enantiomérica de 54,7 mg del compuesto del Ejemplo 27 de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 23,0 mg del Ejemplo 28 (enantiómero 1) y 20,0 mg del Ejemplo 29 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 5E): $T_R = 14,49$ min, > 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 5,53-5,43 (m, 1 H), 4,86 (t, 2 H), 4,61 (dd, 2 H), 3,98 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (t, 4 H), 3,41-3,32 (m, 1 H), 3,20 (d, 4 H), 3,09-2,96 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 2,06-1,91 (m, 1 H).

Ejemplo 29

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



10 La separación enantiomérica de 54,7 mg del compuesto del Ejemplo 27 de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 23,0 mg del Ejemplo 28 (enantiómero 1) y 20,0 mg del Ejemplo 29 (enantiómero 2).

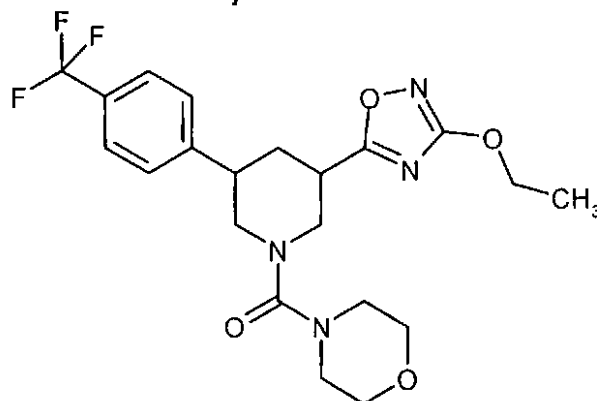
HPLC (Procedimiento 5E): $T_R = 8,81$ min, > 99,0 % ee;

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 5,53-5,43 (m, 1 H), 4,86 (t, 2 H), 4,61 (dd, 2 H), 3,98 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (t, 4 H), 3,41-3,32 (m, 1 H), 3,20 (d, 4 H), 3,09-2,96 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 2,06-1,91 (m, 1 H).

Ejemplo 30

{3-(3-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-

il)metanona [isómero cis racémico]



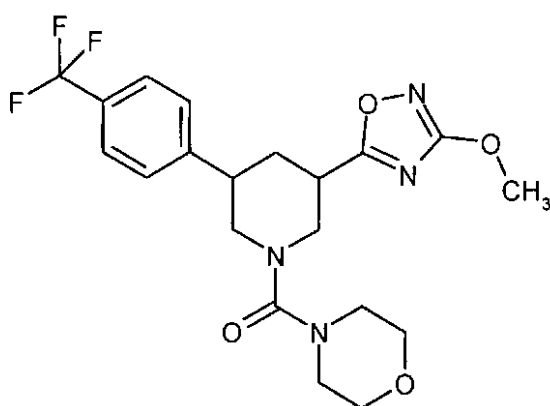
A una solución de 150 mg (0,337 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 6,25 ml de etanol se añadieron 229 mg (3,37 mmol) de etóxido sódico, y luego la
 5 mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días y a 40°C durante 2 días. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 16,8 mg (11 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,16$ min; EM (IEpos): $m/z = 455 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H),
 10 3,97 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (d, 4 H), 3,20 (d, 4 H), 3,09-2,96 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 1,99 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H); un protón oculto.

Ejemplo 31

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



A una solución de 100 mg (0,225 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 8,0 ml de metanol se añadieron 60,79 mg (1,124 mmol) de metóxido sódico, y luego la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 32,0 mg (31 % del teórico).

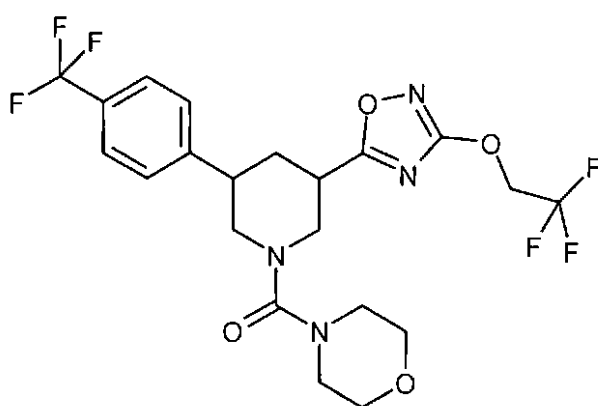
CL-EM (Procedimiento 9B): $T_R = 1,08$ min; EM (IEpos): $m/z = 441 [M+H]^+$;

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 3,97 (s, 4 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (t, 4 H), 3,39-3,33 (m, 1 H), 3,20 (d, 4 H), 3,09-2,97 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 1,99 (c, 1 H).

Ejemplo 32

Morfolin-4-il{3-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-

15 (trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



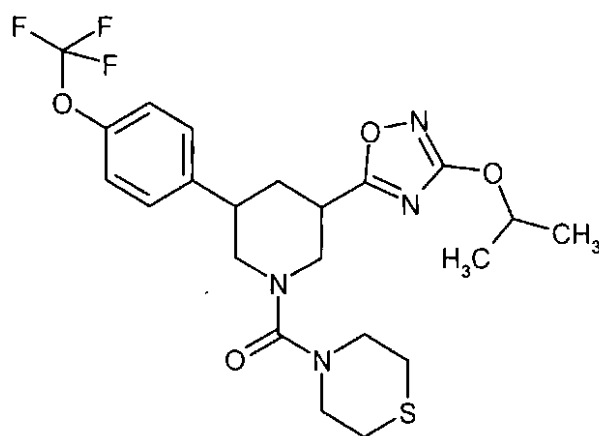
A una solución de 112 mg (1,12 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanol en 4,00 ml de 1,4-dioxano se añadieron, a TA, tamices moleculares de 4Å y 0,23 ml (0,45 mmol; solución 2 M en THF) de base fosfazeno P₄. A continuación, se añadieron 100 mg (0,225 mmol) del oxadiazol del Ejemplo 23A en 2,0 ml de 1,4-dioxano y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa 1N de cloruro de hidrógeno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 12,4 mg (11 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 9B): T_R = 1,19 min; EM (IEpos): m/z = 509 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,71 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 5,06 (c, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,56 (t, 4 H), 3,46-3,35 (m, 1 H), 3,20 (d, 4 H), 3,11-2,97 (m, 3 H), 2,33 (d, 1 H), 2,01 (c, 1 H).

15 **Ejemplo 33**

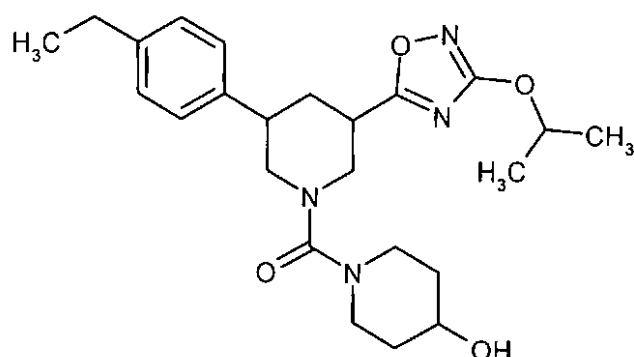
{3-(3-Isopropoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



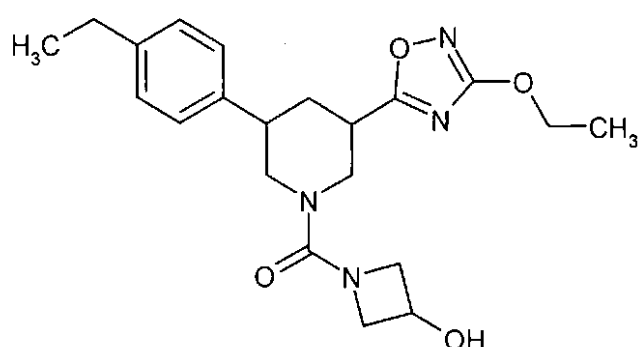
- A una solución de 500 mg (1,20 mmol) del ácido carboxílico del Ejemplo 9A en 15,0 ml de DMF se añadieron, a TA, 545 mg (1,43 mmol) de HATU y 0,46 ml (2,63 mmol) de *N,N'*-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó durante 30 min. A
- 5 continuación, se añadieron a la mezcla 565 mg (3,56 mmol; 75 % de pureza) de *N'*-hidroxiimidocarbamato de isopropilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390] y luego se agitó a TA durante 2 h y a 120°C durante 2 h. La solución de reacción se concentró al vacío y se purificó directamente mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 344 mg (58 % del teórico).
- 10 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,48$ min; EM (IEpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,46$ (d, 2 H) 7,33 (d, 2 H) 4,83 (sept, 1 H) 3,93 (d, 1 H) 3,55 (d, 1 H) 3,45 (s ancho, 4 H) 3,32-3,25 (m, 1 H) 3,06-2,88 (m, 3 H) 2,59 (s ancho, 4 H) 2,29 (d, 1 H) 2,02-1,86 (m, 1 H) 1,35 (d, 6 H).

Ejemplo 34

- 15 [3-(4-Etilfenil)-5-(3-isopropoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



- A una solución de 80,0 mg (0,222 mmol) del ácido carboxílico del Ejemplo 21A en 0,89 ml de DMF y 1,78 ml de 1,4-dioxano se añadieron, a 60°C, 108 mg (0,666 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol, y la mezcla se agitó durante 3 h. A
- 5 continuación, se añadieron a la mezcla 52,4 mg (0,333 mmol; 75 % de pureza) de *N*-hidroxiimidocarbamato de isopropilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390] y luego se agitó a TA durante 2 h y luego a 120°C durante 2 h. La solución de reacción se concentró al vacío y se purificó directamente mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 22,6 mg (22 % del teórico).
- 10 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,30$ min; EM (IEpos): $m/z = 443 [M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,21$ (d, 2 H), 7,15 (d, 2 H), 4,82 (sept, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 3,92 (d, 1 H), 3,66-3,41 (m, 4 H), 3,01-2,77 (m, 4 H), 2,62-2,54 (m, 4 H), 2,26 (d, 1 H), 1,92 (c, 1 H), 1,71 (d, 2 H), 1,35 (d, 6 H), 1,32-1,25 (m, 2 H), 1,16 (t, 3 H).
- 15 **Ejemplo 35**
[3-(3-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il](3-hidroxiazetidin-1-il)-metanona [isómero cis racémico]

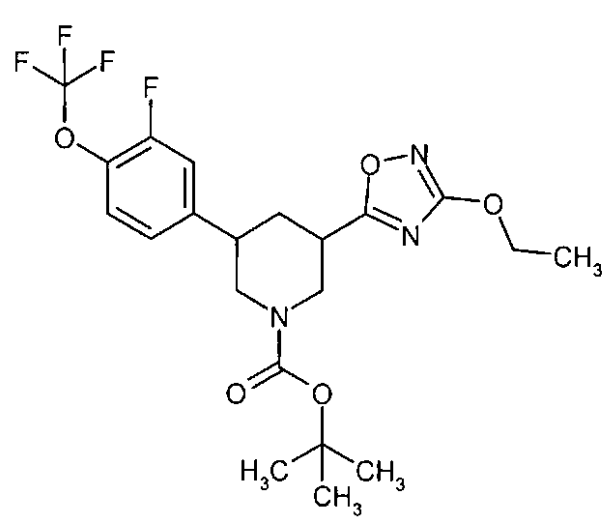


A una solución de 80,0 mg (0,241 mmol) del ácido carboxílico del Ejemplo 14A en 0,97 ml de DMF y 1,93 ml de 1,4-dioxano se añadieron, a 60°C, 99,8 mg (0,615 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol, y la mezcla se agitó durante 3 h. A continuación, a la mezcla se añadieron 50,1 mg (0,481 mmol) de *N*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390] y luego se agitó a TA durante 2 h y luego a 120°C durante 2,5 h. La solución de reacción se concentró al vacío y se purificó directamente mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 33,1 mg (33 % del teórico).

- 10 HPLC (Procedimiento 6B): $T_R = 1,07$ min; EM (IEpos): $m/z = 401$ $[M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,22$ (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 5,56 (d, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,30 (c, 2H); 4,17-4,04 (m, 3H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,01-2,72 (m, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 36

- 15 3-(3-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo [mezcla racémica de isómeros cis]

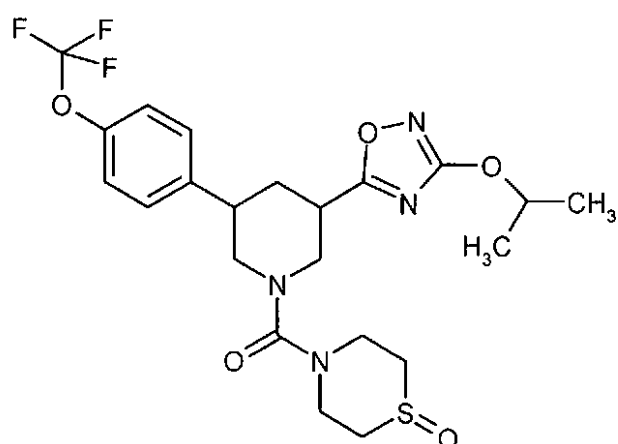


Se disolvieron 442 mg (1,09 mmol) de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-carboxílico en 11,8 ml de dioxano y 5,9 ml de DMF, se calentó hasta 60°C y se mezcló con 264 mg (1,63 mmol) de 1,1'-
 5 carbonildiimidazol. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante tres horas y luego se mezcló con 170 mg (1,63 mmol) de *N*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390]. La mezcla se dejó agitando a 50°C durante una hora y a continuación a 115°C durante nueve horas. La mezcla de reacción se
 10 concentró al vacío, se recogió en acetato de etilo y se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 387 mg (75 % del teórico, pureza 61 %).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,41$ min; EM (IEpos): $m/z = 476 [M+H]^+$.

Ejemplo 37

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

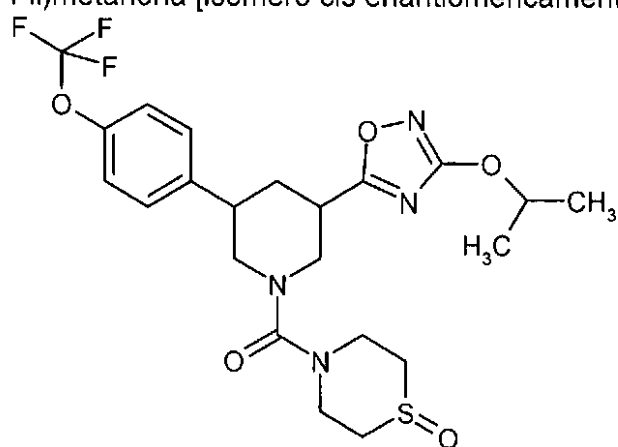


Se hicieron reaccionar 170 mg (0,340 mmol) del compuesto del Ejemplo 33 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 117 mg (0,340 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 44,8 mg (26 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,32$ min; EM (IEpos): $m/z = 517 [M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,83 (dt, 1 H), 3,97 (d, 1 H), 3,69-3,57 (m, 3 H), 3,56-3,46 (m, 2 H), 3,38-3,33 (m, 1 H), 3,08-2,85 (m, 5 H), 2,75-2,68 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 2,03-1,89 (m, 1 H), 1,35 (d, 6 H).

10 **Ejemplo 38**

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



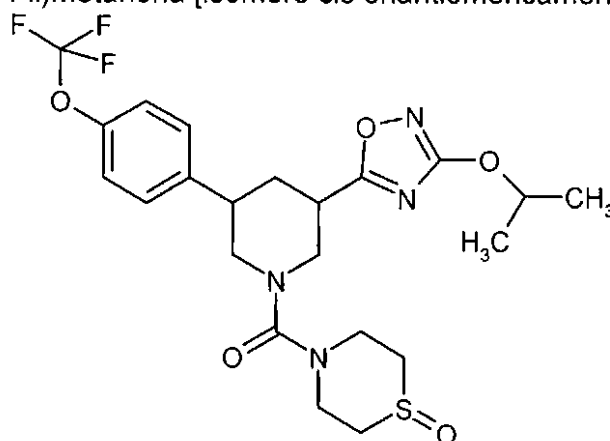
La separación enantiomérica de 44,8 mg del racemato del Ejemplo 37 de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 11,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 38 (enantiómero 1) y 14,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 39 (enantiómero 2).

- 5 HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 6,49$ min, > 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,83 (dt, 1 H), 3,97 (d, 1 H), 3,69-3,57 (m, 3 H), 3,56-3,46 (m, 2 H), 3,38-3,33 (m, 1 H), 3,08-2,85 (m, 5 H), 2,75-2,68 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 2,03-1,89 (m, 1 H), 1,35 (d, 6 H).

10 **Ejemplo 39**

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



La separación enantiomérica de 44,8 mg del racemato del Ejemplo 37 de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 11,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 38 (enantiómero 1) y 14,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 39 (enantiómero 2).

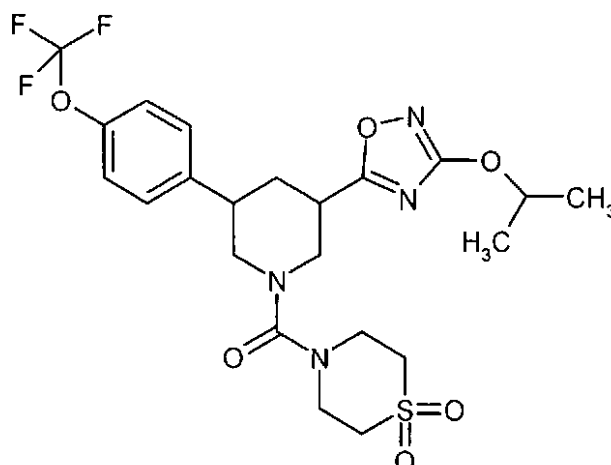
- 15 HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 17,6$ min, > 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,83 (dt, 1 H),

3,97 (d, 1 H), 3,69-3,57 (m, 3 H), 3,56-3,46 (m, 2 H), 3,38-3,33 (m, 1 H), 3,08-2,85 (m, 5 H), 2,75-2,68 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 2,03-1,89 (m, 1 H), 1,35 (d, 6 H).

Ejemplo 40

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

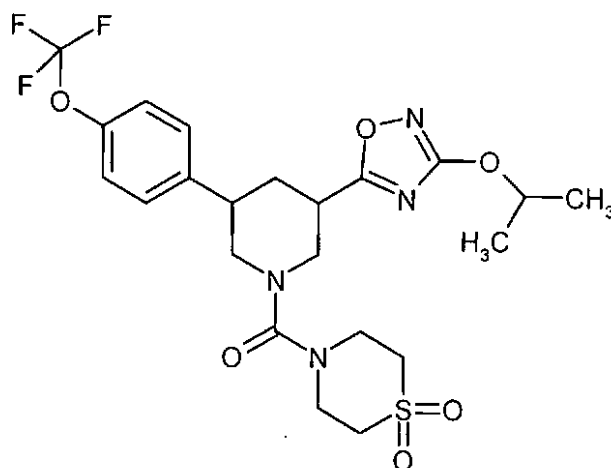


- Se hicieron reaccionar 170 mg (0,340 mmol) del compuesto del Ejemplo 33 de acuerdo con el Procedimiento general 3 con 293 mg (0,340 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica del racemato de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 50,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 40 (enantiómero 1) y 49,2 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 41 (enantiómero 2).

- 15 HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 11,4$ min, > 99,0 % ee;
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,83 (dt, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 3,73-3,54 (m, 5 H), 3,17 (s ancho, 4 H), 3,10-2,92 (m, 3 H), 2,30 (d, 1 H), 2,02-1,89 (m, 1 H), 1,35 (d, 6 H), un protón oculto.

Ejemplo 41

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



5

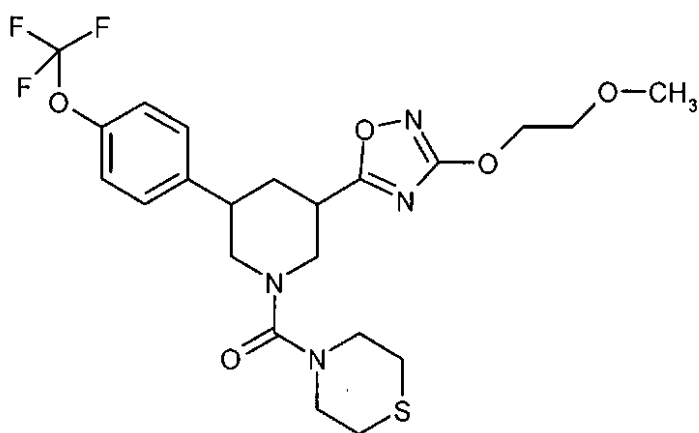
Se hicieron reaccionar 170 mg (0,340 mmol) del compuesto del Ejemplo 33 de acuerdo con el Procedimiento general 3 con 293 mg (0,340 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica del racemato de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 50,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 40 (enantiómero 1) y 49,2 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 41 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 27,4$ min, > 99,0 % ee;
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,83 (dt, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 3,73-3,54 (m, 5 H), 3,17 (s ancho, 4 H), 3,10-2,92 (m, 3 H), 2,30 (d, 1 H), 2,02-1,89 (m, 1 H), 1,35 (d, 6 H), un protón oculto.

15

Ejemplo 42

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



De acuerdo con el Procedimiento general 1, se hicieron reaccionar 300 mg (0,717 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A y 480 mg (2,15 mmol, pureza 60 %) de *N*'-hidroxiimidocarbamato de 2-metoxietilo del Ejemplo 44A .

5 Rendimiento: 65 mg (17 % del teórico).

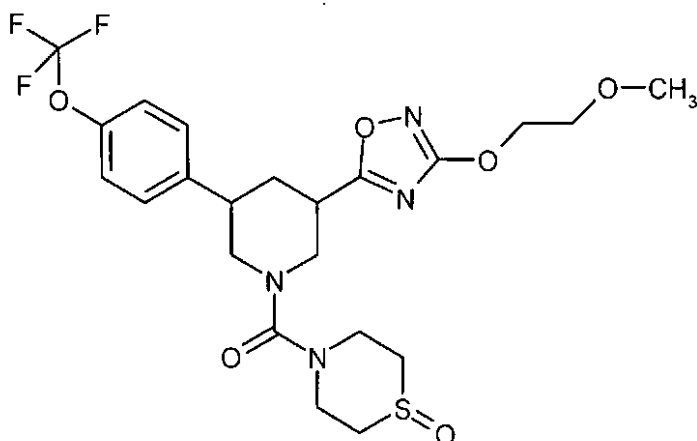
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,36$ min; EM (IEpos): $m/z = 517 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,46$ (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,40-4,33 (m, 2 H), 3,93 (d, 1 H), 3,69-3,63 (m, 2 H), 3,55 (d, 1 H), 3,45 (s ancho, 4 H), 3,35 (s ancho, 1 H), 3,06-2,90 (m, 3 H), 2,59 (s ancho, 4 H), 2,29 (d, 1 H), 1,95 (c, 1

10 H), tres protones ocultos.

Ejemplo 43

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



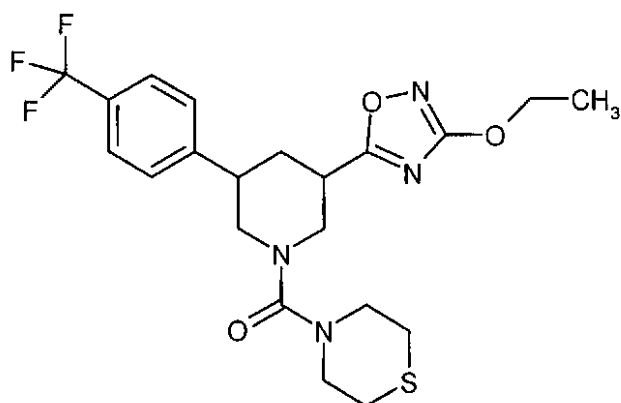
Se hicieron reaccionar 60,0 mg (0,116 mmol) del compuesto del Ejemplo 42 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 36,1 mg (0,105 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica del racemato de acuerdo con el Procedimiento 2D dio 10,0 mg del compuesto del epigrafe de Ejemplo 43 (enantiómero 1).

HPLC (Procedimiento 6E): T_R = 9,19 min, > 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,47 (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,41-4,31 (m, 2 H), 3,97 (d, 1 H), 3,71-3,47 (m, 7 H), 3,11-2,83 (m, 5 H), 2,77-2,64 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 2,03-1,87 (m, 1 H), cuatro protones ocultos.

Ejemplo 44

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



De acuerdo con el Procedimiento general 1, se hicieron reaccionar 300 mg (0,745 mmol) del compuesto del Ejemplo 50A y 123 mg (1,12 mmol) de *N*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm. (Weinheim)*

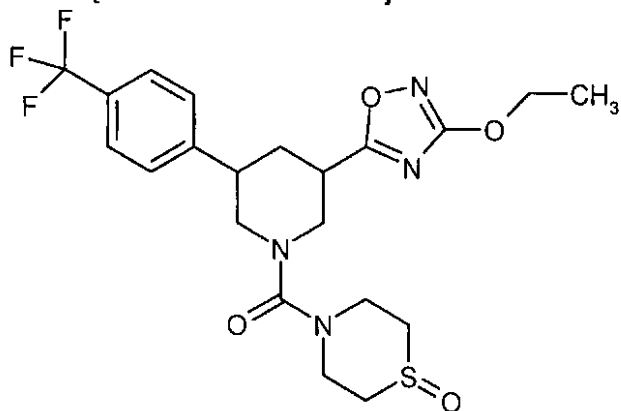
5 **1970**, 303, 385-390]. Rendimiento: 149 mg (43 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,40$ min; EM (IEpos): $m/z = 471$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 3,93 (d, 1 H), 3,57 (d, 1 H), 3,45 (s ancho, 4 H), 3,38-3,32 (m, 1 H), 3,08-2,93 (m, 3 H), 2,59 (s ancho, 4 H), 2,31 (d, 1 H), 1,99 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

10 **Ejemplo 45**

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



Se hicieron reaccionar 65,0 mg (0,138 mmol) del compuesto del Ejemplo 44 de

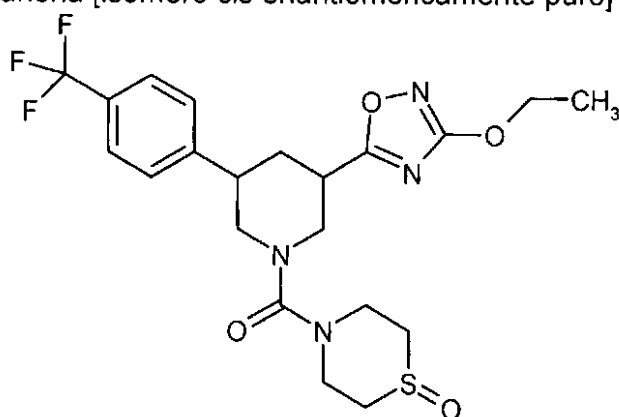
acuerdo con el Procedimiento general 2 con 42,9 mg (0,124 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 50,8 mg (72 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,02$ min; EM (IEpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H),
 5 3,97 (d, 1 H), 3,68-3,48 (m, 5 H), 3,40-3,34 (m, 1 H), 3,10-2,98 (m, 3 H), 2,96-
 2,84 (m, 2 H), 2,76-2,67 (m, 2 H), 2,31 (d, 1 H), 2,05-1,94 (m, 1 H), 1,35 (t, 3
 H).

Ejemplo 46

{3-(3-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(1-oxidotio-
 10 morfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 42,0 mg del racemato del Ejemplo 45 de
 acuerdo con el Procedimiento 4D dio 18,1 mg del compuesto del epígrafe del
 Ejemplo 46 (enantiómero 1) y, después de purificar una vez más mediante
 15 HPLC preparativa, 15,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 47
 (enantiómero 2).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,02$ min; EM (IEpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$;

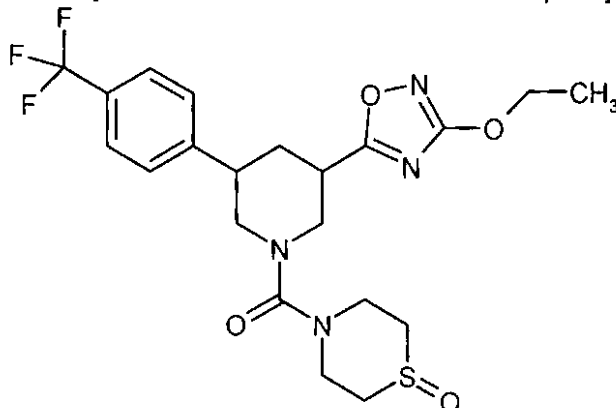
HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 6,88$ min, > 99,0 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H),

3,97 (d, 1 H), 3,68-3,48 (m, 5 H), 3,40-3,34 (m, 1 H), 3,10-2,98 (m, 3 H), 2,96-2,84 (m, 2 H), 2,76-2,67 (m, 2 H), 2,31 (d, 1 H), 2,05-1,94 (m, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

Ejemplo 47

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



- La separación enantiomérica de 42,0 mg del racemato del Ejemplo 45 de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 18,1 mg del compuesto del epígrafe del
10 Ejemplo 46 (enantiómero 1) y, después de purificar de nuevo mediante HPLC preparativa, 15,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 47 (enantiómero 2).

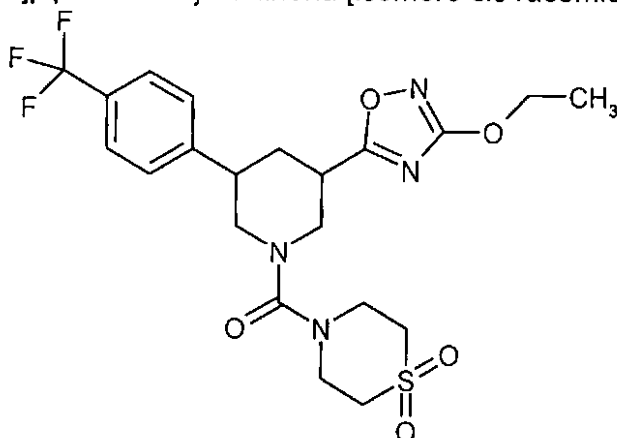
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,02$ min; EM (IEpos): $m/z = 487 [M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 23,65$ min, > 99,0 % ee;

- 15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,70$ (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 3,97 (d, 1 H), 3,68-3,48 (m, 5 H), 3,40-3,34 (m, 1 H), 3,10-2,98 (m, 3 H), 2,96-2,84 (m, 2 H), 2,76-2,67 (m, 2 H), 2,31 (d, 1 H), 2,05-1,94 (m, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

Ejemplo 48

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



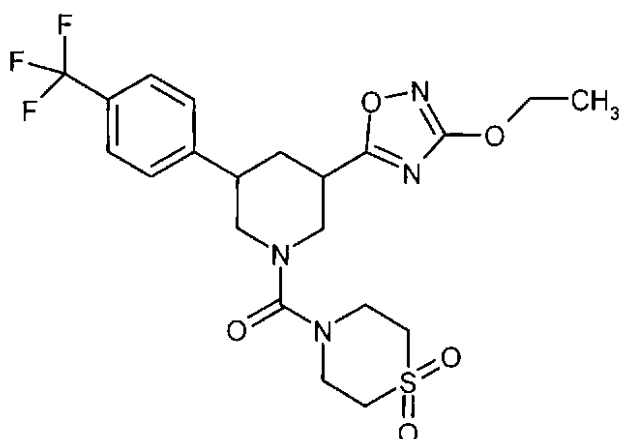
Se hicieron reaccionar 65,0 mg (0,138 mmol) del compuesto del Ejemplo 44 de
 5 acuerdo con el Procedimiento general 3 con 119 mg (0,345 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 62,3 mg (89 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,09$ min; EM (IEpos): $m/z = 503 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,31 (c, 2 H),
 4,01 (d, 1 H), 3,71-3,56 (m, 5 H), 3,39-3,33 (m, 1 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,12-
 10 2,98 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 2,05-1,93 (m, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

Ejemplo 49

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



La separación enantiomérica de 52,0 mg del racemato del Ejemplo 48 de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 22,8 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 49 (enantiómero 1) y 26,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo

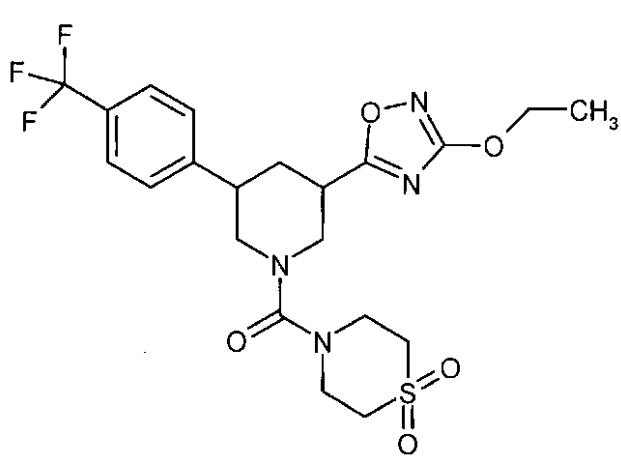
50 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 14,97$ min, > 99,0 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,31 (c, 2 H), 4,01 (d, 1 H), 3,71-3,56 (m, 5 H), 3,39-3,33 (m, 1 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,12-2,98 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 2,05-1,93 (m, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

10 **Ejemplo 50**

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



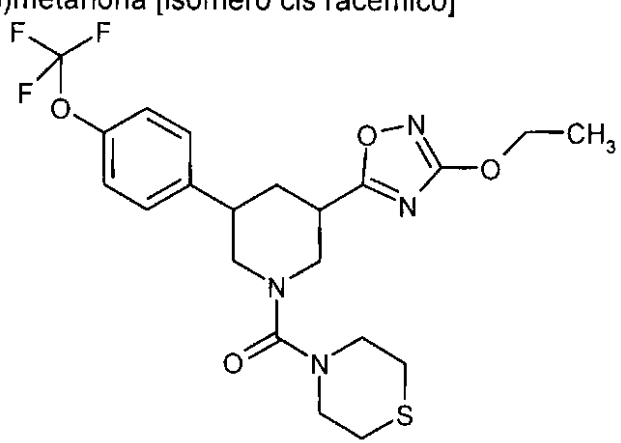
La separación enantiomérica de 52,0 mg del racemato del Ejemplo 48 de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 22,8 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 49 (enantiómero 1) y 26,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 50 (enantiómero 1).

HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 56,68$ min, $> 99,0$ % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 4,31 (c, 2 H), 4,01 (d, 1 H), 3,71-3,56 (m, 5 H), 3,39-3,33 (m, 1 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,12-2,98 (m, 3 H), 2,31 (d, 1 H), 2,05-1,93 (m, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

10 **Ejemplo 51**

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

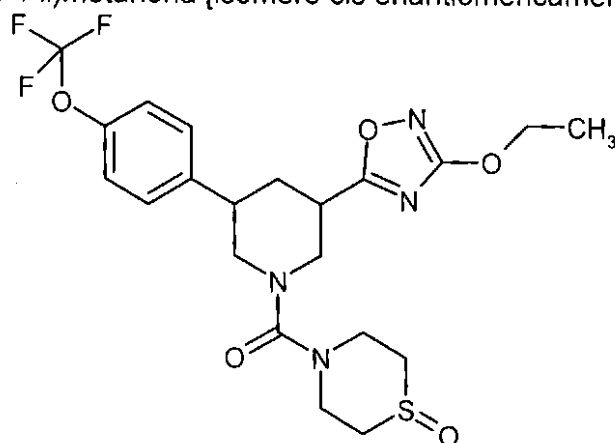


De acuerdo con el Procedimiento general 1, se hicieron reaccionar 300 mg (0,717 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A y 235 mg (2,15 mmol) de *N*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1970**, 303, 385-390]. Rendimiento: 139 mg (39 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,42$ min; EM (IEpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,46$ (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 3,92 (d, 1 H), 3,55 (d, 1 H), 3,48-3,41 (m, 4 H), 3,35 (s ancho, 1 H), 3,05-2,89 (m, 3 H), 2,63-2,57 (m, 4 H), 2,29 (d, 1 H), 1,94 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

Ejemplo 52

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



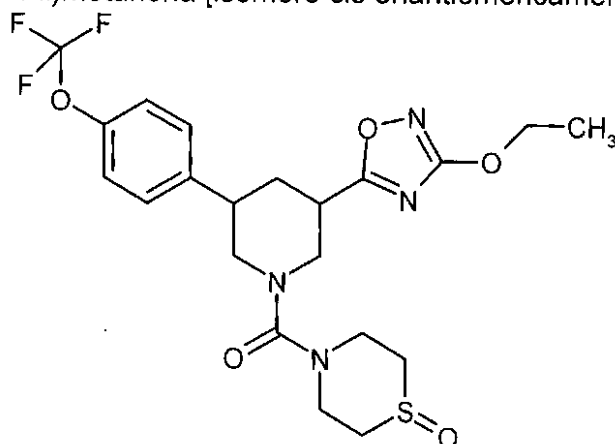
- Se hicieron reaccionar 37,1 mg (0,123 mmol) del compuesto del Ejemplo 51 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 38,3 mg (0,111 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 37,7 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 16,1 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 52 (enantiómero 1) y 16,5 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 53 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 6,44$ min, > 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,47 (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 3,96 (d, 1 H), 3,68-3,48 (m, 5 H), 3,36 (s ancho, 1 H), 3,07-2,85 (m, 5 H), 2,75-2,68 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

Ejemplo 53

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



- Se hicieron reaccionar 37,1 mg (0,123 mmol) del compuesto del Ejemplo 51 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 38,3 mg (0,111 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 37,7 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 16,1 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 52 (enantiómero 1) y 16,5 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 53 (enantiómero 2).

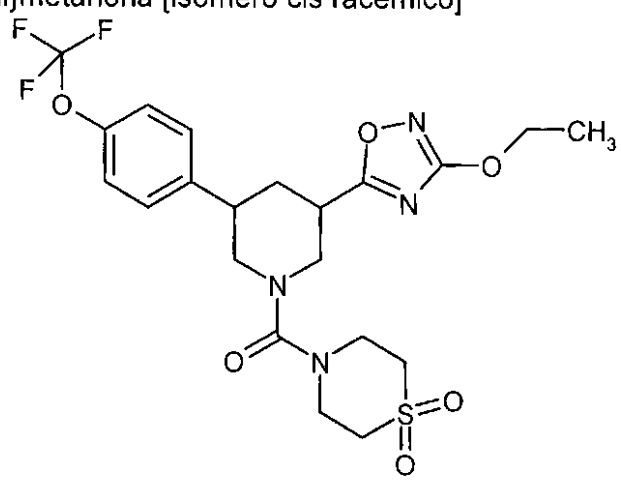
HPLC (Procedimiento 6E): T_R = 16,56 min, > 99,0 % ee;

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,47 (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 3,96 (d, 1 H), 3,68-3,48 (m, 5 H), 3,36 (s ancho, 1 H), 3,07-2,85 (m, 5 H), 2,75-2,68 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

Ejemplo 54

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-(3-etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)-

fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



Se hicieron reaccionar 65,0 mg (0,134 mmol) del compuesto del Ejemplo 51 de
 5 acuerdo con el Procedimiento general 3 con 115 mg (0,334 mmol) de ácido
meta-cloroperbenzoico. Rendimiento: 58,0 mg (83 % del teórico).

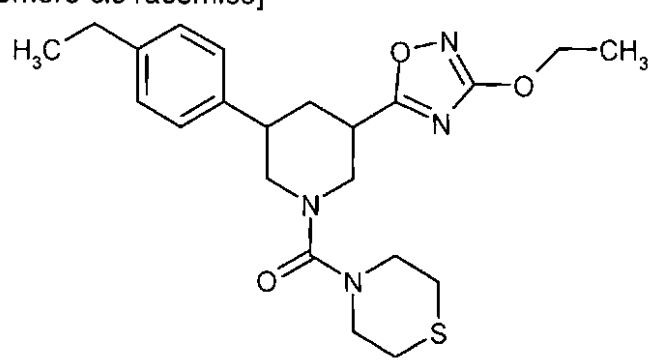
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,13$ min; EM (IEpos): $m/z = 519$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,47$ (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H),
 4,00 (d, 1 H), 3,69-3,57 (m, 5 H), 3,38-3,32 (m, 1 H), 3,18 (d, 4 H), 3,09-2,95

10 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

Ejemplo 55

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

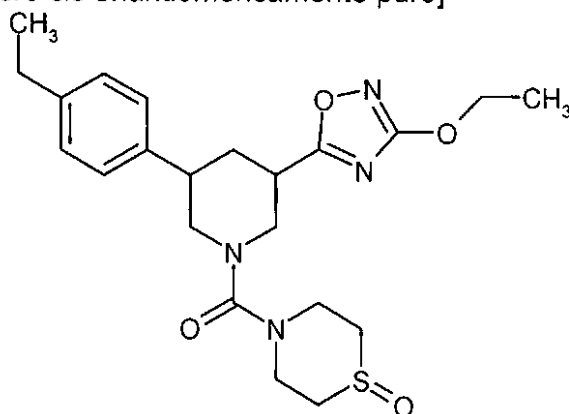


De acuerdo con el Procedimiento general 1, se hicieron reaccionar 300 mg (0,828 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A y 272 mg (2,48 mmol) de *N*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1970**, 303, 385-390]. Rendimiento: 130 mg (36 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,64$ min; EM (IEpos): $m/z = 431 [M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,22$ (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 3,93 (d, 1 H), 3,53 (d, 1 H), 3,44 (s ancho, 4 H), 3,03-2,79 (m, 3 H), 2,55-2,62 (m, 6 H), 2,26 (d, 1 H), 1,92 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), 1,16 (t, 3 H), un protón oculto.

10 **Ejemplo 56**

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



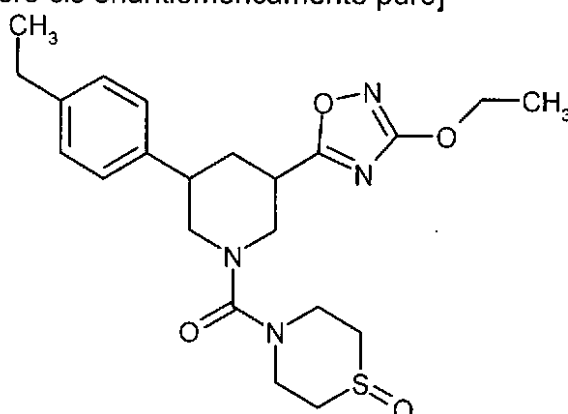
- Se hicieron reaccionar 55,0 mg (0,128 mmol) del compuesto del Ejemplo 55 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 39,7 mg (0,115 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 50,7 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 22,1 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 56 (enantiómero 1) y 21,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 57 (enantiómero 2).
- 15

HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 6,07$ min, > 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,22$ (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 3,97 (d, 1 H), 3,68-3,46 (m, 5 H), 3,37-3,31 (m, 1 H), 3,07-2,81 (m, 5 H), 2,76-2,66 (m, 2 H), 2,62-2,55 (m, 2 H), 2,27 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), 1,16 (t, 3 H).

Ejemplo 57

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



- Se hicieron reaccionar 55,0 mg (0,128 mmol) del compuesto del Ejemplo 55 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 39,7 mg (0,115 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 50,7 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 4D dio 22,1 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 56 (enantiómero 1) y 21,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 57 (enantiómero 2).

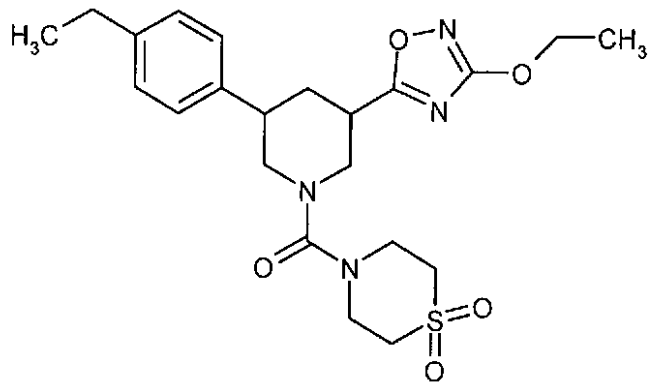
HPLC (Procedimiento 6E): $T_R = 8,96$ min, > 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,22$ (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 3,97 (d, 1 H), 3,68-3,46 (m, 5 H), 3,37-3,31 (m, 1 H), 3,07-2,81 (m, 5 H), 2,76-2,66 (m, 2 H), 2,62-2,55 (m, 2 H), 2,27 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), 1,16

(t, 3 H).

Ejemplo 58

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



5

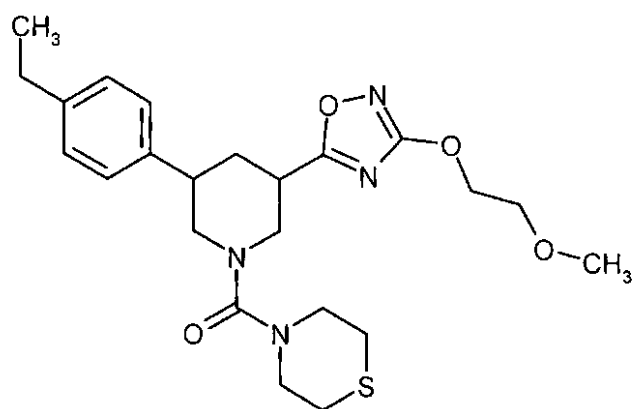
Se hicieron reaccionar 55,0 mg (0,128 mmol) del compuesto del Ejemplo 55 de acuerdo con el Procedimiento general 3 con 110 mg (0,319 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 53,8 mg (90 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,13$ min; EM (IEpos): $m/z = 463$ $[M+H]^+$;

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,22$ (d, 2 H), 7,17 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,66-3,56 (m, 5 H), 3,17 (s ancho, 4 H), 3,09-2,81 (m, 3 H), 2,61-2,55 (m, 2 H), 2,26 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), 1,16 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 59

15 {3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metoxietoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(tiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



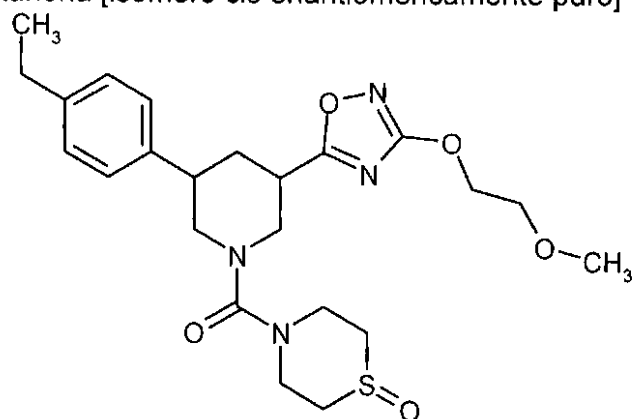
De acuerdo con el Procedimiento general 1, se hicieron reaccionar 250 mg (0,690 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A y 139 mg (1,03 mmol) de *N*'-hidroxiimidocarbamato de 2-metoxietilo del Ejemplo 44A. Rendimiento: 96,4 mg (29 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,21$ min; EM (IEpos): $m/z = 461 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,20$ (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 4,39-4,33 (m, 2 H), 3,93 (d, 1 H), 3,69-3,63 (m, 2 H), 3,53 (d, 1 H), 3,44 (s ancho, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 3,03-2,79 (m, 3 H), 2,55-2,62 (t, 7 H), 2,26 (d, 1 H), 1,92 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H).

Ejemplo 60

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



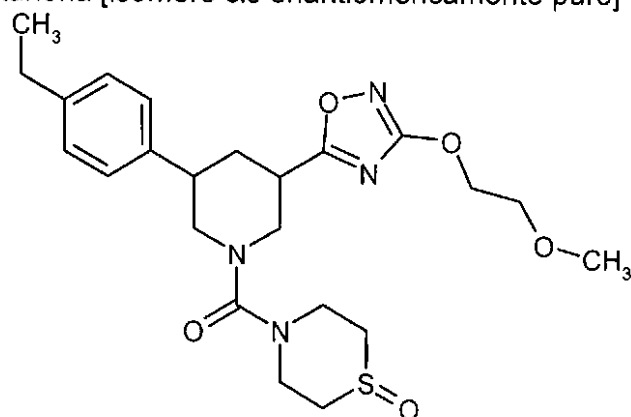
Se hicieron reaccionar 60,0 mg (0,122 mmol) del compuesto del Ejemplo 59 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 38,0 mg (0,110 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 33,9 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 7D dio 15,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 60 (enantiómero 1) y 13,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 61 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 9E): $T_R = 7,29$ min, > 99,0 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2 H), 7,17 (d, 2 H), 4,40-4,34 (m, 2 H), 4,01-3,93 (m, 1 H), 3,69-3,46 (m, 7 H), 3,29 (s, 3 H), 3,06-2,82 (m, 5 H), 2,71 (d, 2 H), 2,62-2,56 (m, 2 H), 2,27 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 61

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



15

Se hicieron reaccionar 60,0 mg (0,122 mmol) del compuesto del Ejemplo 59 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 38,0 mg (0,110 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 33,9 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 7D dio 15,6 mg del compuesto del epígrafe

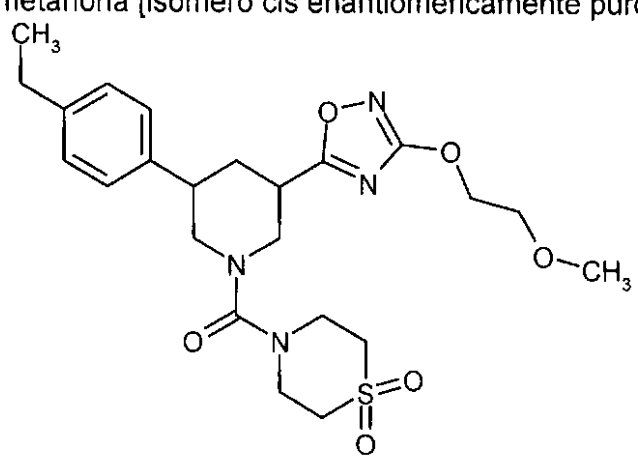
del Ejemplo 60 (enantiómero 1) y 13,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 61 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 9E): $T_R = 10,26$ min, > 93,0 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2 H), 7,17 (d, 2 H), 4,40-4,34 (m, 2 H), 4,01-3,93 (m, 1 H), 3,69-3,46 (m, 7 H), 3,29 (s, 3 H), 3,06-2,82 (m, 5 H), 2,71 (d, 2 H), 2,62-2,56 (m, 2 H), 2,27 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 62

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



Se hicieron reaccionar 30,0 mg (0,061 mmol) del compuesto del Ejemplo 59 de acuerdo con el Procedimiento general 3 con 52,8 mg (0,153 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 26,3 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 7D dio 11,7 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 62 (enantiómero 1) y 11,8 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 63 (enantiómero 2).

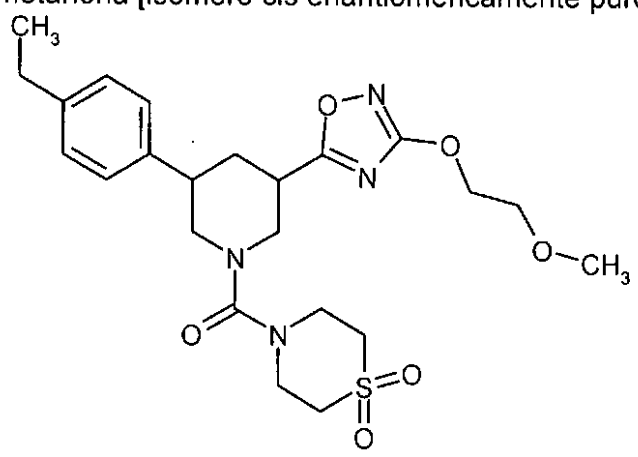
HPLC (Procedimiento 9E): $T_R = 5,89$ min, > 99,0 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 4,40-4,33 (m,

2 H), 4,01 (d, 1 H), 3,69-3,62 (m, 3 H), 3,60 (s ancho, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 3,17 (s ancho, 4 H), 3,09-2,81 (m, 3 H), 2,62-2,56 (m, 2 H), 2,27 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 63

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



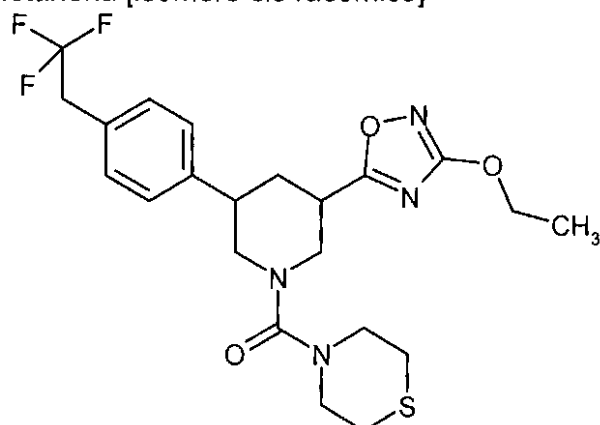
Se hicieron reaccionar 30,0 mg (0,061 mmol) del compuesto del Ejemplo 59 de acuerdo con el Procedimiento general 3 con 52,8 mg (0,153 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 26,3 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 7D dio 11,7 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 62 (enantiómero 1) y 11,8 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 63 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 9E): $T_R = 8,90$ min, > 96,5 % ee;

- 15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,23$ (d, 2 H), 7,16 (d, 2 H), 4,40-4,33 (m, 2 H), 4,01 (d, 1 H), 3,69-3,62 (m, 3 H), 3,60 (s ancho, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 3,17 (s ancho, 4 H), 3,09-2,81 (m, 3 H), 2,62-2,56 (m, 2 H), 2,27 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,16 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 64

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

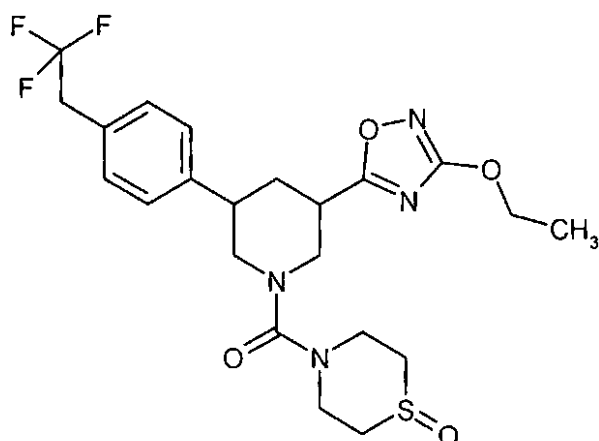


A una solución de 600 mg (1,08 mmol, pureza 75 %) del ácido carboxílico del
5 Ejemplo 56A en 20,0 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron, a TA, 657 mg
(1,73 mmol) de HATU y 0,57 ml (419 mg, 3,24 mmol) de *N,N'*-
diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se
añadieron a la mezcla 225 mg (1,84 mmol, pureza 85 %) de *N*-
hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303,
10 385-390] y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de
reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa. El intermedio
resultante se recogió en tolueno (68 ml), se mezcló con tamices moleculares
de 4Å y se agitó a reflujo durante 2 días. La solución de reacción se filtró, el
filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC
15 preparativa. Rendimiento: 320 mg (61 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,17$ min; EM (IEpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

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



Se hicieron reaccionar 129 mg (0,266 mmol) del compuesto del Ejemplo 64 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 82,7 mg (0,240 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 132 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 51,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 65 (enantiómero 1) y 53,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 66 (enantiómero 2).

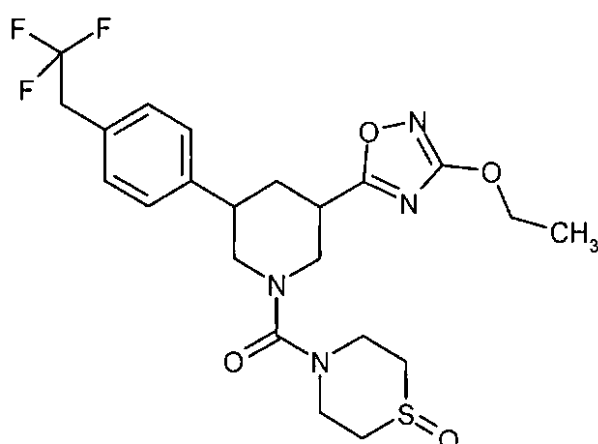
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,00$ min; EM (IEpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 10E): $T_R = 5,12$ min, $> 99,0$ % ee;

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,36$ - $7,30$ (m, 4 H), $4,30$ (c, 2 H), $3,97$ (d, 1 H), $3,70$ - $3,46$ (m, 7 H), $3,08$ - $2,85$ (m, 5 H), $2,75$ - $2,67$ (m, 2 H), $2,29$ (d, 1 H), $1,95$ (c, 1 H), $1,35$ (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 66

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



Se hicieron reaccionar 129 mg (0,266 mmol) del compuesto del Ejemplo 64 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 82,7 mg (0,240 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 132 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 51,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 65 (enantiómero 1) y 53,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 66 (enantiómero 2).

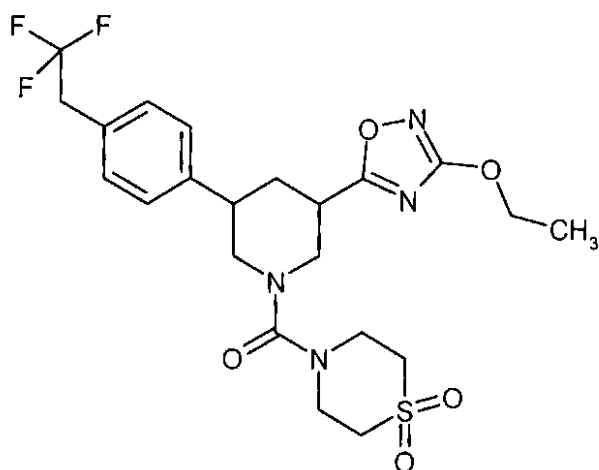
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,00$ min; EM (IEpos): $m/z = 501 [M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 10E): $T_R = 7,27$ min, > 99,0 % ee;

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,36-7,30$ (m, 4 H), 4,30 (c, 2 H), 3,97 (d, 1 H), 3,70-3,46 (m, 7 H), 3,08-2,85 (m, 5 H), 2,75-2,67 (m, 2 H), 2,29 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 67

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

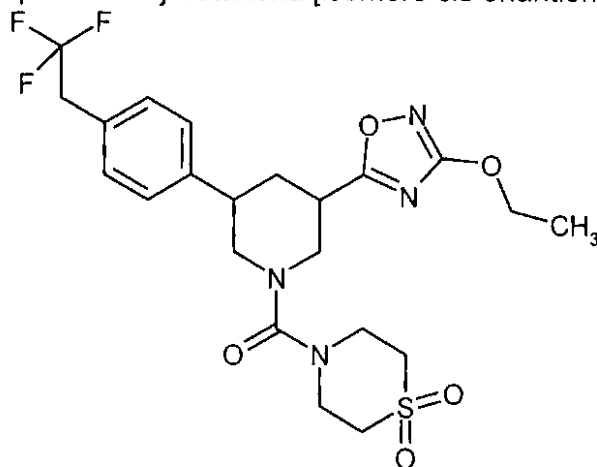


Se mezclaron 72,0 mg (0,149 mmol) del compuesto del Ejemplo 64 en diclorometano (6,3 ml) a TA con 128 mg (0,371 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico y luego se agitó durante 45 min. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa 1N de hidróxido sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 75,3 mg (92 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,24$ min; EM (IEpos): $m/z = 517$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

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

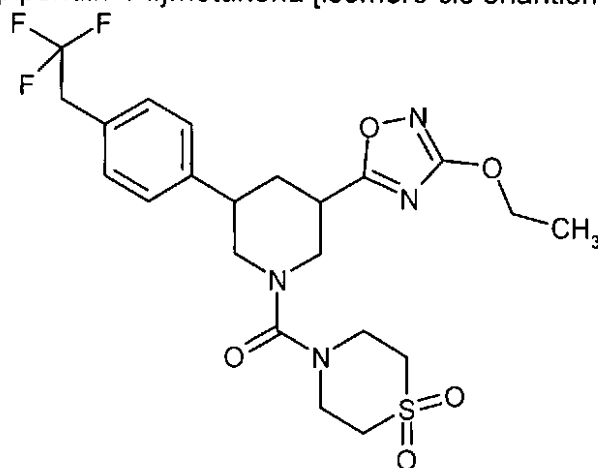


La separación enantiomérica de 75,3 mg del racemato del Ejemplo 67 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 31,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 68 (enantiómero 1) y 31,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 69 (enantiómero 2).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,24$ min; EM (IEpos): $m/z = 517 [M+H]^+$;
HPLC (Procedimiento 10E): $T_R = 4,44$ min, $> 99,0$ % ee;
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,37-7,29$ (m, 4 H), 4,30 (c, 2 H), 4,01 (d, 1 H), 3,68-3,56 (c, 7 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,09-2,86 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

10 **Ejemplo 69**

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



- La separación enantiomérica de 75,3 mg del racemato del Ejemplo 67 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 31,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 68 (enantiómero 1) y 31,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 69 (enantiómero 2).

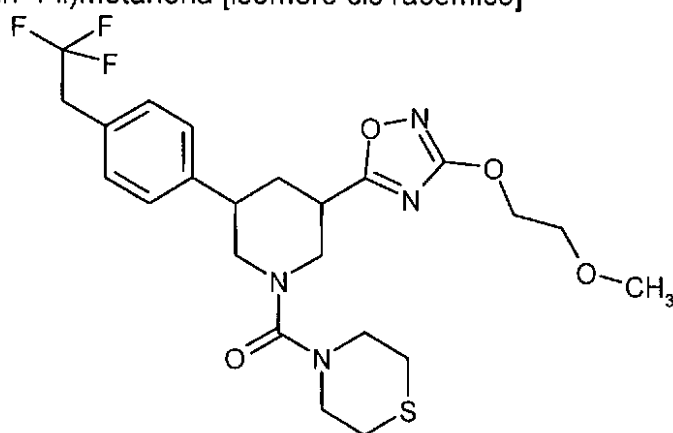
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,24$ min; EM (IEpos): $m/z = 517 [M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 10E): $T_R = 6,60$ min, > 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,37\text{--}7,29$ (m, 4 H), 4,30 (c, 2 H), 4,01 (d, 1 H), 3,68–3,56 (c, 7 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,09–2,86 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

5 **Ejemplo 70**

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



A una solución de 300 mg (0,783 mmol) del ácido carboxílico del Ejemplo 56A en 10,0 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron, a temperatura ambiente, 329 mg (0,864 mmol) de HATU y 0,28 ml (205 mg, 1,59 mmol) de *N,N'*-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadieron a la mezcla 106 mg (0,792 mmol) de *N'*-hidroxiimidocarbamato de 2-metoxietilo del Ejemplo 44A y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se agitó seguidamente a 120°C durante 2 h. La solución de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 98,0 mg (26 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,16$ min; EM (IEpos): $m/z = 515$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

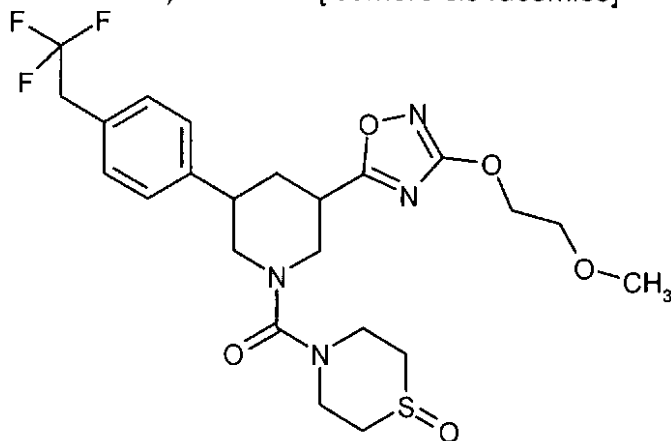
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,33$ (s, 4 H), 4,37 (dd, 2 H), 3,93 (d, 1

H), 3,69-3,52 (m, 5 H), 3,45 (s ancho, 4 H), 3,04-2,85 (m, 3 H), 2,59 (s ancho, 4 H), 2,29 (d, 1 H), 1,94 (c, 1 H), cuatro protones ocultos.

Ejemplo 71

{3-[3-(2-Metoxietoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-

5 1-il)-(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



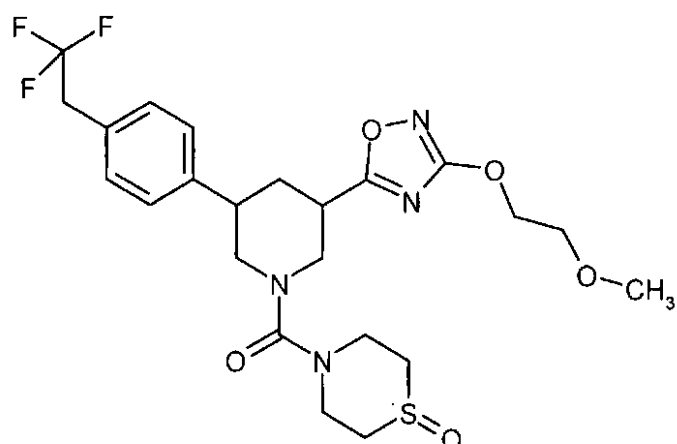
Se hicieron reaccionar 46,7 mg (0,091 mmol) del compuesto del Ejemplo 70 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 28,2 mg (0,082 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 52,8 mg (100 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,96$ min; EM (IEpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 72

{3-[3-(2-Metoxietoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-

1-il)-(1-oxidotiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



La separación enantiomérica de 52,8 mg del racemato del Ejemplo 71 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 23,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 72 (enantiómero 1) y 21,2 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 73 (enantiómero 2).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,96$ min; EM (IEpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$;

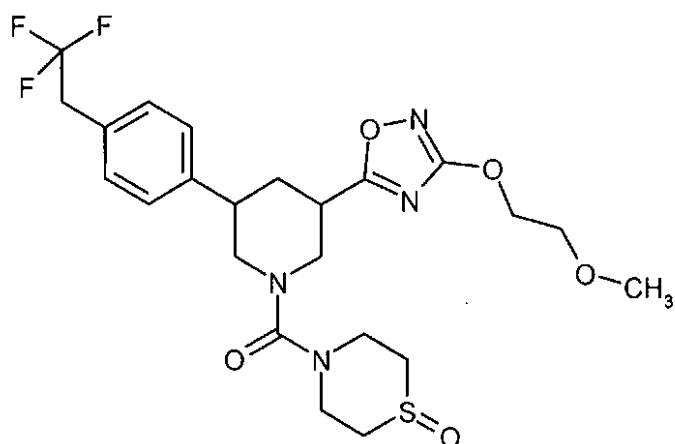
HPLC (Procedimiento 10E): $T_R = 5,80$ min, $> 99,0$ % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,33$ (s ancho, 4 H), 4,37 (s ancho, 2 H), 4,01-3,93 (m, 1 H), 3,70-3,46 (m, 9 H), 3,07-2,85 (m, 5 H), 2,71 (d, 2 H), 2,29

(d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), cuatro protones ocultos.

Ejemplo 73

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



La separación enantiomérica de 52,8 mg del racemato del Ejemplo 71 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 23,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 72 (enantiómero 1) y 21,2 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 73 (enantiómero 2).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,96$ min; EM (IEpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$;

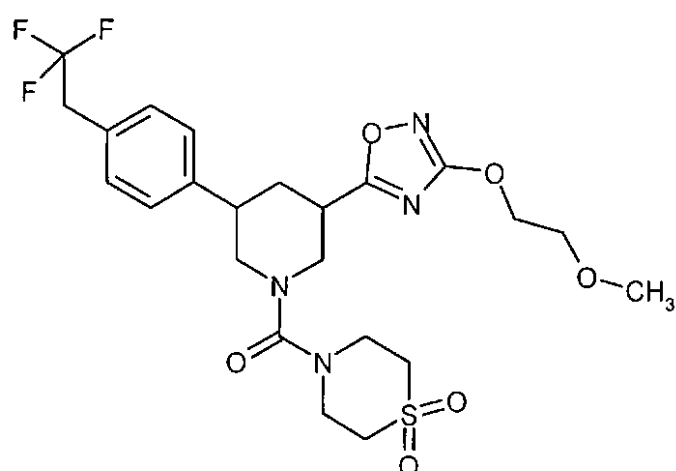
HPLC (Procedimiento 10E): $T_R = 8,939$ min, $> 99,0$ % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,33$ (s ancho, 4 H), 4,37 (s ancho, 2 H), 4,01-3,93 (m, 1 H), 3,70-3,46 (m, 9 H), 3,07-2,85 (m, 5 H), 2,71 (d, 2 H), 2,29

(d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), cuatro protones ocultos.

Ejemplo 74

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

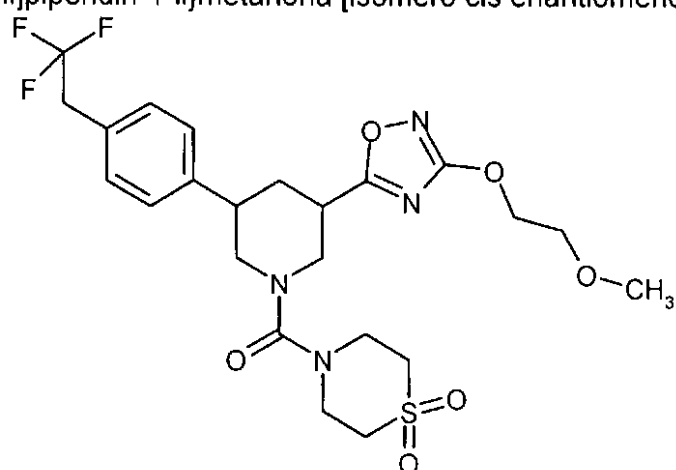


Se hicieron reaccionar 46,7 mg (0,091 mmol) del compuesto del Ejemplo 70 de acuerdo con el Procedimiento general 3 con 78,3 mg (0,227 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 41,8 mg (82 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,03$ min; EM (IEpos): $m/z = 547$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 75

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



- 10 La separación enantiomérica de 41,8 mg del racemato del Ejemplo 74 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 18,8 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 75 (enantiómero 1) y 18,3 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo

76 (enantiómero 2).

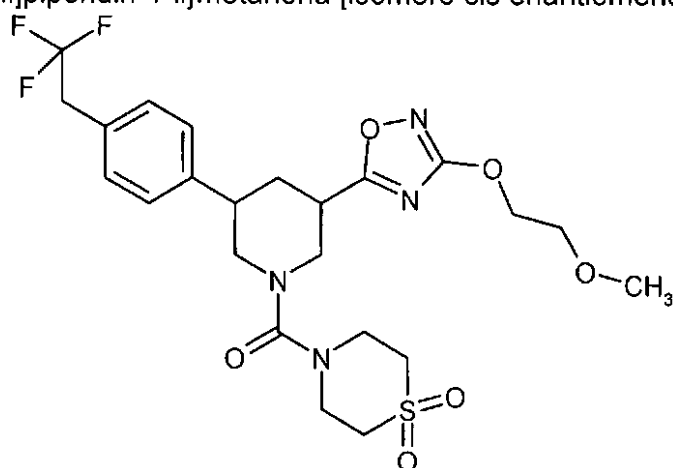
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,03$ min; EM (IEpos): $m/z = 547$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 10E): $T_R = 4,89$ min, $> 99,0$ % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,33$ (s ancho, 4 H), 4,37 (s ancho, 2 H),
 5 4,06-3,94 (m, 1 H), 3,72-3,54 (m, 9 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,10-2,85 (m, 3 H),
 2,29 (d ancho, 1 H), 1,95 (c, 1 H), cuatro protones ocultos.

Ejemplo 76

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



10

La separación enantiomérica de 41,8 mg del racemato del Ejemplo 74 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 18,8 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 75 (enantiómero 1) y 18,3 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 76 (enantiómero 2).

15 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,03$ min; EM (IEpos): $m/z = 547$ $[M+H]^+$;

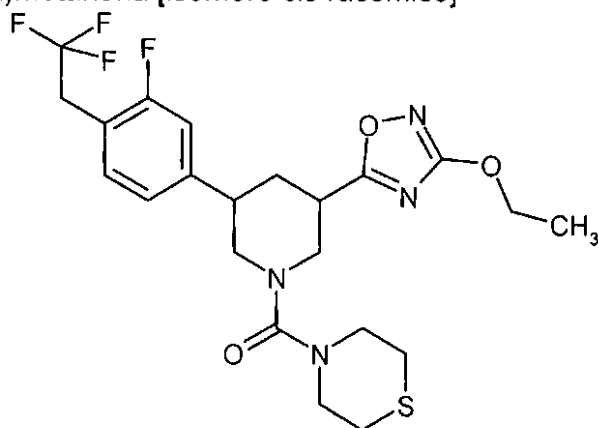
HPLC (Procedimiento 10E): $T_R = 7,82$ min, $> 99,0$ % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,33$ (s ancho, 4 H), 4,37 (s ancho, 2 H),
 4,06-3,94 (m, 1 H), 3,72-3,54 (m, 9 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,10-2,85 (m, 3 H),

2,29 (d ancho, 1 H), 1,95 (c, 1 H), cuatro protones ocultos.

Ejemplo 77

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



5

A una solución de 400 mg (0,783 mmol, pureza 85 %) del ácido carboxílico del Ejemplo 79A en 10,6 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron, a temperatura ambiente, 357 mg (0,939 mmol) de HATU y 0,30 ml (1,72 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadieron a la mezcla 118 mg (1,02 mmol, pureza 90 %) de *N*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390] y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con 11 ml de *N,N*-dimetilformamida y luego se agitó a 140°C durante 3 h. La solución de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 111 mg (28 % del teórico).

15

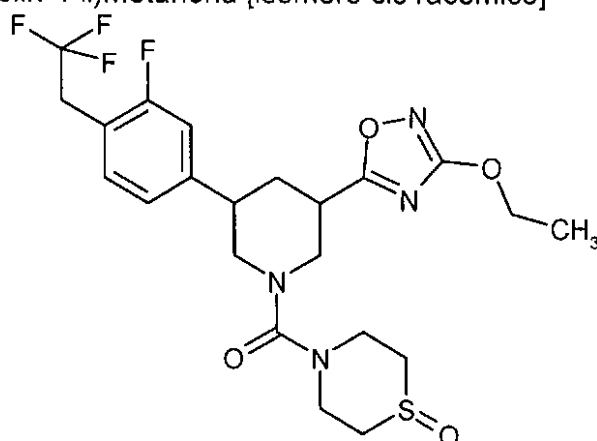
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,40$ min; EM (IEpos): $m/z = 503 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,41$ (t, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 3,92 (d, 1 H), 3,67 (c, 2 H), 3,55 (d, 1 H), 3,45 (s ancho, 4 H), 3,05-2,90 (m, 3 H), 2,59 (s ancho, 4 H), 2,29 (d, 1 H), 2,02-1,88 (m, 1 H), 1,35

(t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 78

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



5

Se hicieron reaccionar 76,0 mg (0,151 mmol) del compuesto del Ejemplo 77 de acuerdo con el Procedimiento general 2 con 47,0 mg (0,136 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 60,5 mg (77 % del teórico).

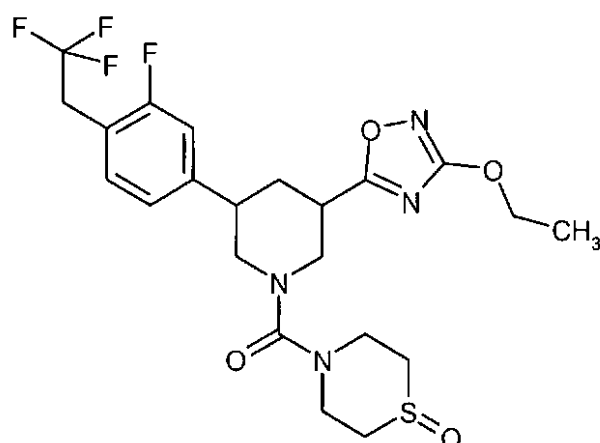
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,16$ min; EM (IEpos): $m/z = 519$ $[M+H]^+$;

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,41$ (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 3,96 (d, 1 H), 3,76-3,45 (m, 7 H), 3,08-2,83 (m, 5 H), 2,77-2,68 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 79

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

15



La separación enantiomérica de 60,5 mg del racemato del Ejemplo 78 de acuerdo con el Procedimiento 9D dio 23,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 79 (enantiómero 1) y 24,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 80 (enantiómero 2).

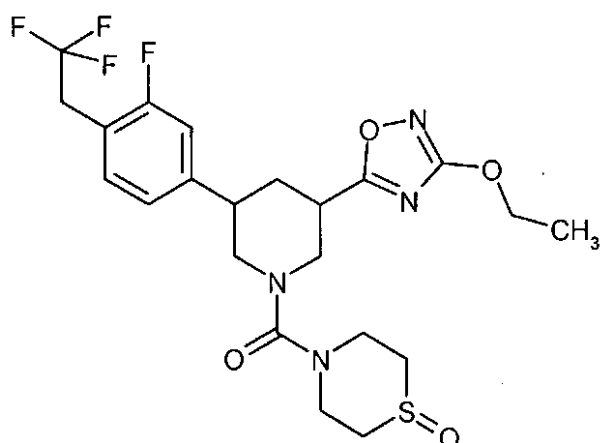
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,16$ min; EM (IEpos): $m/z = 519 [M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 12E): $T_R = 4,78$ min, 99,5 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,41$ (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 3,96 (d, 1 H), 3,76-3,45 (m, 7 H), 3,08-2,83 (m, 5 H), 2,77-2,68 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 80

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



La separación enantiomérica de 60,5 mg del racemato del Ejemplo 78 de acuerdo con el Procedimiento 9D dio 23,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 79 (enantiómero 1) y 24,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 80 (enantiómero 2).

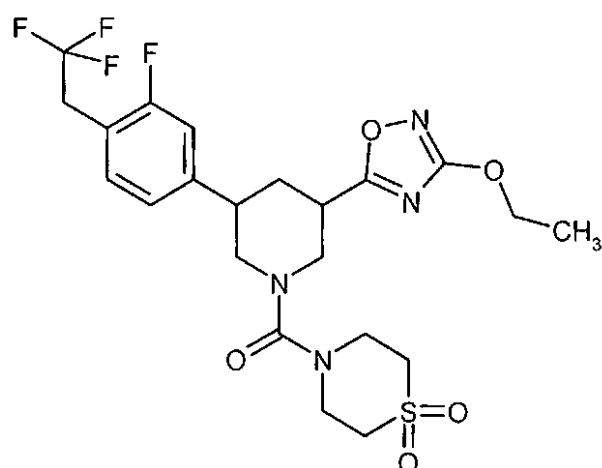
CL-EM (Procedimiento 5B): $T_R = 2,16$ min; EM (IEpos): $m/z = 519 [M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 12E): $T_R = 8,35$ min, 99,4 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,41$ (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 3,96 (d, 1 H), 3,76-3,45 (m, 7 H), 3,08-2,83 (m, 5 H), 2,77-2,68 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 81

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

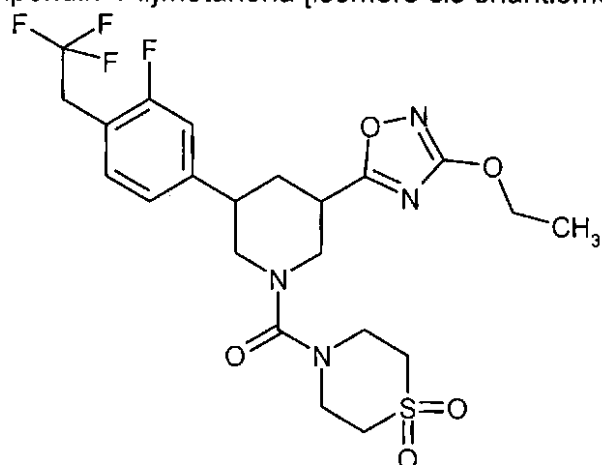


Se hicieron reaccionar 117 mg (0,233 mmol) del compuesto del Ejemplo 77 de acuerdo con el Procedimiento general 3 con 201 mg (0,582 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 69,8 mg (56 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,25$ min; EM (IEpos): $m/z = 535 [M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,42$ (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,74-3,54 (m, 7 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,09-2,90 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 82

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

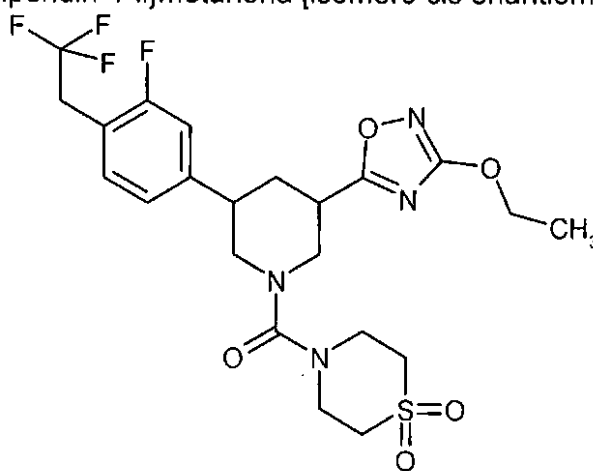


La separación enantiomérica de 142 mg del racemato del Ejemplo 81 de acuerdo con el Procedimiento 10D dio 54,5 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 82 (enantiómero 1) y 60,3 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 83 (enantiómero 2).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,25$ min; EM (IEpos): $m/z = 535$ $[M+H]^+$;
HPLC (Procedimiento 9E): $T_R = 4,45$ min, 99,0 % ee;
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,42$ (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,74-3,54 (m, 7 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,09-2,90 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

10 **Ejemplo 83**

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



- La separación enantiomérica de 142 mg del racemato del Ejemplo 81 de acuerdo con el Procedimiento 10D dio 54,5 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 82 (enantiómero 1) y 60,3 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 83 (enantiómero 2).

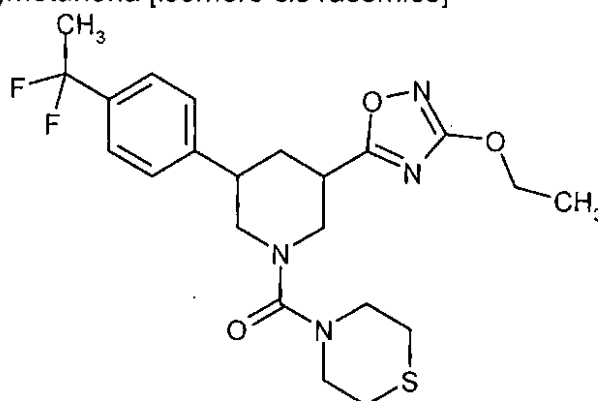
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,25$ min; EM (IEpos): $m/z = 535$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 9E): $T_R = 7,83$ min, 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,42$ (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,74-3,54 (m, 7 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,09-2,90 (m, 3 H), 2,29 (d, 1 H), 1,95 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

5 **Ejemplo 84**

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



- A una solución de 150 mg (0,376 mmol, 2:1 mezcla de isómeros cis/trans) del ácido carboxílico del Ejemplo 73A en 5,2 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron, a TA, 172 mg (0,452 mmol) de HATU y 0,14 ml (0,83 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadieron a la mezcla 43,1 mg (0,414 mmol) de *N*'-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390] y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa. El intermedio resultante (118 mg) se recogió en tolueno (24 ml), se mezcló con tamices moleculares de 4Å y se agitó a reflujo durante la noche. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa.

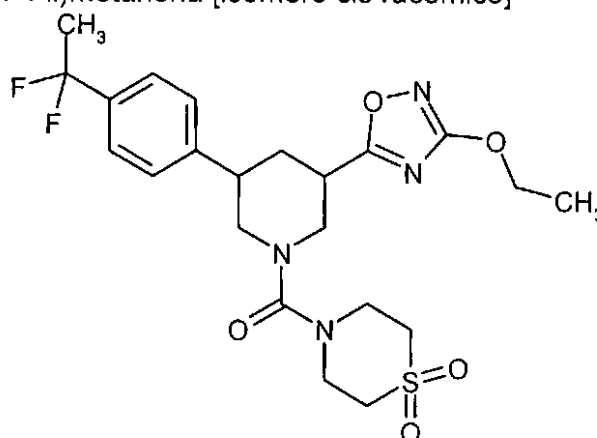
Rendimiento: 55,4 mg (32 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,19$ min; EM (IEpos): $m/z = 467$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,53$ (d, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 3,93 (d, 1 H), 3,55 (d, 1 H), 3,49-3,40 (m, 4 H), 3,07-2,91 (m, 3 H), 2,63-2,56 (m, 4 H), 2,29 (d, 1 H), 2,03-1,89 (m, 4 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 85

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



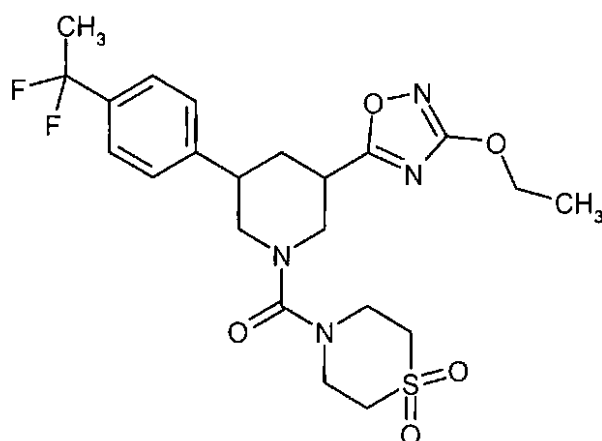
- 10 Se hicieron reaccionar 50,0 mg (0,107 mmol) del compuesto del Ejemplo 84 de acuerdo con el Procedimiento general 3 con 92,5 mg (0,268 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 52,5 mg (96 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,06$ min; EM (IEpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,53$ (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,69-3,55 (m, 5 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,11-2,96 (m, 3 H), 2,34-2,25 (m, 1 H), 2,03-1,89 (m, 4 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 86

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



La separación enantiomérica de 45,0 mg del racemato del Ejemplo 85 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 21,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 86 (enantiómero 1) y 21,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 5 87 (enantiómero 2).

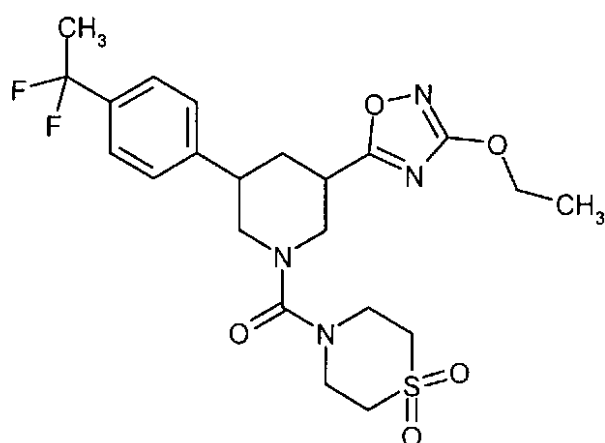
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,06$ min; EM (IEpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 10E): $T_R = 5,07$ min, 99,0 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,53$ (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,69-3,55 (m, 5 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,11-2,96 (m, 3 H), 2,34-10 2,25 (m, 1 H), 2,03-1,89 (m, 4 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 87

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



La separación enantiomérica de 45,0 mg del racemato del Ejemplo 85 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 21,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 86 (enantiómero 1) y 21,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 5 87 (enantiómero 2).

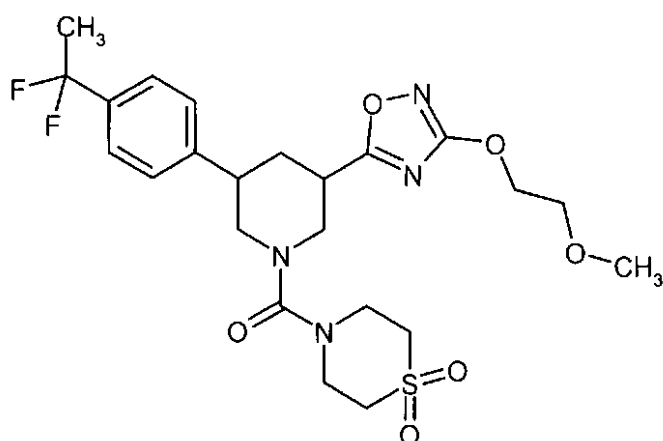
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,06$ min; EM (IEpos): $m/z = 499 [M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 10E): $T_R = 8,74$ min, 99,0 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,53$ (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,69-3,55 (m, 5 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,11-2,96 (m, 3 H), 2,34-10 2,25 (m, 1 H), 2,03-1,89 (m, 4 H), 1,35 (t, 3 H), un protón oculto.

Ejemplo 88

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



A una solución de 157 mg (0,394 mmol, 2:1 mezcla de isómeros cis/trans) del ácido carboxílico del Ejemplo 73A en 5,5 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron, a TA, 180 mg (0,473 mmol) de HATU y 0,15 ml (0,87 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadieron a la mezcla 64,6 mg (0,433 mmol; pureza 90 %) del compuesto del Ejemplo 44A y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa. El intermedio resultante (37 mg) se recogió en tolueno (25 ml), se mezcló con tamices moleculares de 4Å y se agitó a reflujo durante la noche. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. El oxadiazol así obtenido (15,8 mg, pureza 85 %) se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento general 3 con 27,5 mg (0,080 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. La separación enantiomérica de 17,0 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 10D dio 5,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 88 (enantiómero 1) y 6,8 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 89 (enantiómero 2).

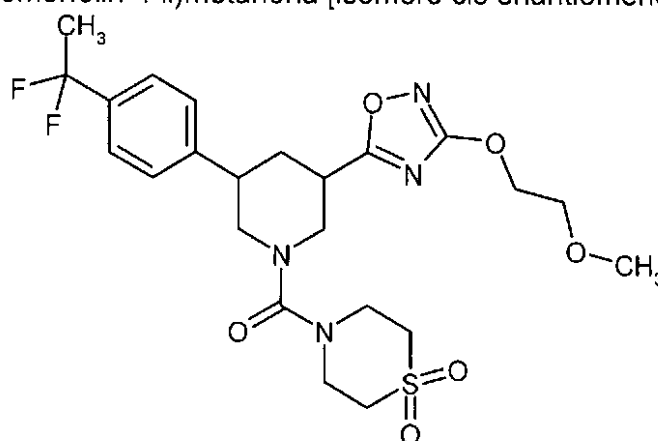
CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,17$ min; EM (IEpos): $m/z = 529$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 7E): $T_R = 4,87$ min, 99,0 % ee;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,53 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 4,40-4,34 (m, 2 H), 4,01 (d, 1 H), 3,70-3,63 (m, 3 H), 3,61 (s ancho, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,06 (t, 1 H), 3,02-2,94 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 2,03-1,90 (m, 4 H), un protón oculto.

5 **Ejemplo 89**

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



La separación enantiomérica de 17,0 mg del racemato del Ejemplo 88 de acuerdo con el Procedimiento 10D dio 5,4 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 88 (enantiómero 1) y 6,8 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 89 (enantiómero 2).

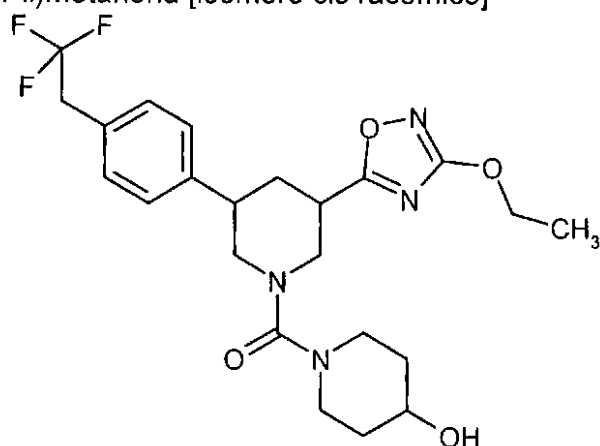
CL-EM (Procedimiento 2B): T_R = 1,17 min; EM (IEpos): m/z = 529 $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 7E): T_R = 8,54 min, 99,0 % ee;

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,53 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 4,40-4,34 (m, 2 H), 4,01 (d, 1 H), 3,70-3,63 (m, 3 H), 3,61 (s ancho, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 3,06 (t, 1 H), 3,02-2,94 (m, 2 H), 2,30 (d, 1 H), 2,03-1,90 (m, 4 H), un protón oculto.

Ejemplo 90

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



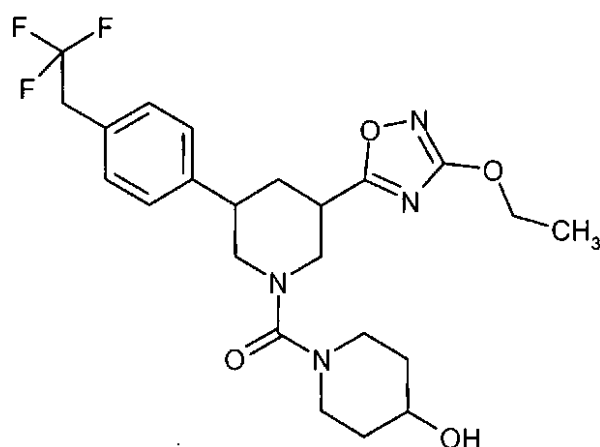
De acuerdo con el Procedimiento general 1, se hicieron reaccionar 150 mg
5 (0,362 mmol) del compuesto del Ejemplo 58A y 41,5 mg (0,398 mmol) de *N*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390] . Rendimiento: 58,4 mg (33 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,07$ min; EM (IEpos): $m/z = 483 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,32$ (s, 4 H), 4,66 (d, 1 H), 4,30 (c, 2 H),
10 3,92 (d, 1 H), 3,68-3,43 (m, 6 H), 3,02-2,83 (m, 5 H), 2,29 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,71 (d, 2 H), 1,39-1,25 (m, 5 H), un protón oculto.

Ejemplo 91

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



La separación enantiomérica de 58,4 mg del racemato del Ejemplo 90 de acuerdo con el Procedimiento 7D dio 20,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 91 (enantiómero 1) y 23,1 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 92 (enantiómero 2).

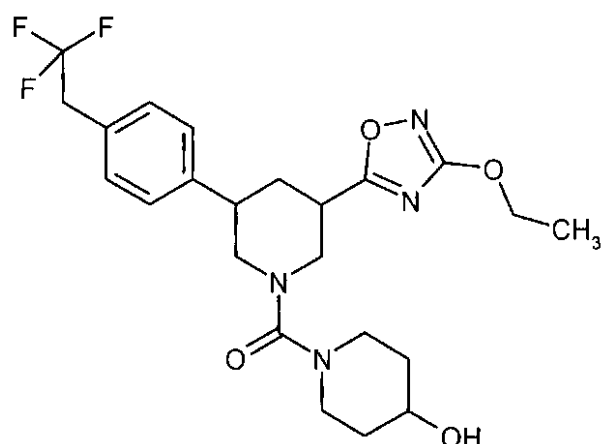
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,05$ min; EM (IEpos): $m/z = 483 [M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 9E): $T_R = 5,08$ min, $> 99,0$ % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,32$ (s, 4 H), 4,66 (d, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 3,92 (d, 1 H), 3,68-3,43 (m, 6 H), 3,02-2,83 (m, 5 H), 2,29 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,71 (d, 2 H), 1,39-1,25 (m, 5 H), un protón oculto.

Ejemplo 92

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



La separación enantiomérica de 58,4 mg del racemato del Ejemplo 90 de acuerdo con el Procedimiento 7D dio 20,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 91 (enantiómero 1) y 23,1 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 5 92 (enantiómero 2).

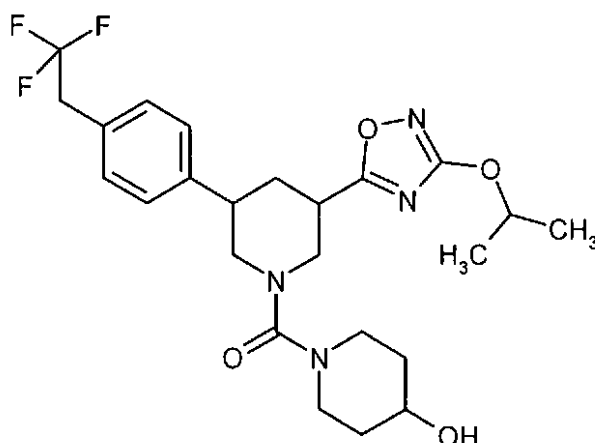
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,05$ min; EM (IEpos): $m/z = 483 [M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 9E): $T_R = 11,05$ min, $> 99,0$ % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,32$ (s, 4 H), 4,66 (d, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 3,92 (d, 1 H), 3,68-3,43 (m, 6 H), 3,02-2,83 (m, 5 H), 2,29 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 10 H), 1,71 (d, 2 H), 1,39-1,25 (m, 5 H), un protón oculto.

Ejemplo 93

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



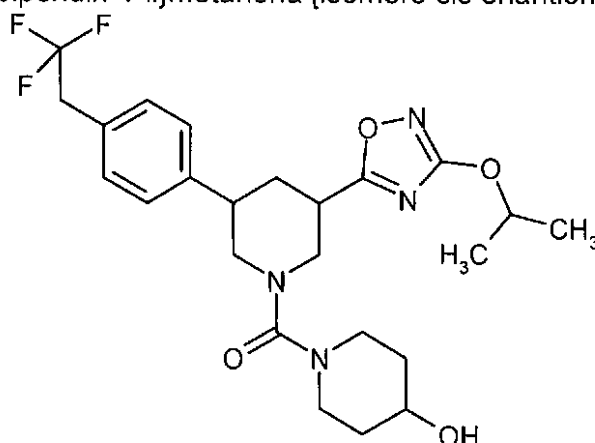
- De acuerdo con el Procedimiento general 1, se hicieron reaccionar 150 mg (0,362 mmol) del compuesto del Ejemplo 58A y 62,7 mg (0,398 mmol, pureza 75 %) de *N*-hidroxiimidocarbamato de isopropilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390]. Rendimiento: 41,6 mg (23 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,12$ min; EM (IEpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,32$ (s, 4 H), 4,82 (quin, 1 H), 3,92 (d, 1 H), 3,69-3,43 (m, 6 H), 3,03-2,84 (m, 5 H), 2,29 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,72 (d, 2 H), 1,39-1,24 (m, 9 H), un protón oculto.

10 **Ejemplo 94**

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

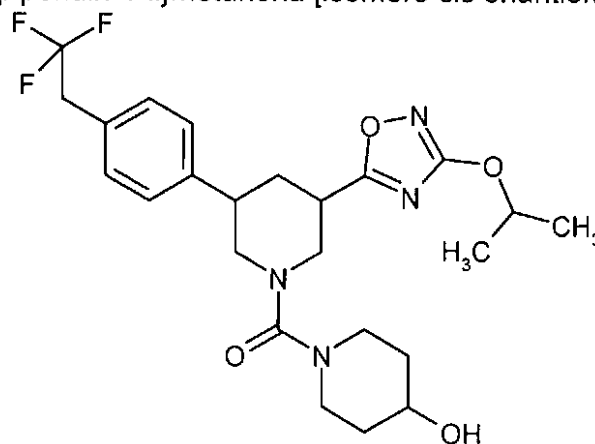


La separación enantiomérica de 41,6 mg del racemato del Ejemplo 93 de acuerdo con el Procedimiento 7D dio 15,1 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 94 (enantiómero 1) y 15,9 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 95 (enantiómero 2).

5. CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,10$ min; EM (IEpos): $m/z = 497 [M+H]^+$;
HPLC (Procedimiento 9E): $T_R = 5,05$ min, > 99,0 % ee;
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,32$ (s, 4 H), 4,82 (quin, 1 H), 3,92 (d, 1 H), 3,69-3,43 (m, 6 H), 3,03-2,84 (m, 5 H), 2,29 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,72 (d, 2 H), 1,39-1,24 (m, 9 H), un protón oculto.

10 **Ejemplo 95**

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



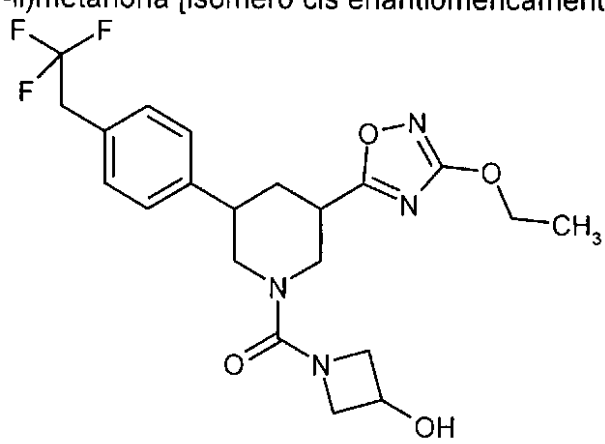
- La separación enantiomérica de 41,6 mg del racemato del Ejemplo 93 de acuerdo con el Procedimiento 7D dio 15,1 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 94 (enantiómero 1) y 15,9 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 95 (enantiómero 2).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,10$ min; EM (IEpos): $m/z = 497 [M+H]^+$;
HPLC (Procedimiento 9E): $T_R = 11,06$ min, > 99,0 % ee;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,32 (s, 4 H), 4,82 (quin, 1 H), 3,92 (d, 1 H), 3,69-3,43 (m, 6 H), 3,03-2,84 (m, 5 H), 2,29 (d, 1 H), 1,93 (c, 1 H), 1,72 (d, 2 H), 1,39-1,24 (m, 9 H), un protón oculto.

Ejemplo 96

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



- Se añadieron 110 mg (0,211 mmol) del compuesto del Ejemplo 67A, 69,3 mg (0,633 mmol) de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina y 72,9 mg (0,527 mmol) de carbonato potásico a 3,5 ml de DMF y se calentó en un microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 20 min. Para el procesamiento, la solución de reacción se combinó y se filtró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. La separación enantiomérica de 47,7 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 14,7 mg del compuesto del epígrafe del
- 15 Ejemplo 96 (enantiómero 1) y 17,1 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 97 (enantiómero 2).

CL-EM (Procedimiento 10B): T_R = 2,19 min; EM (IEpos): m/z = 454 [M+H]⁺;

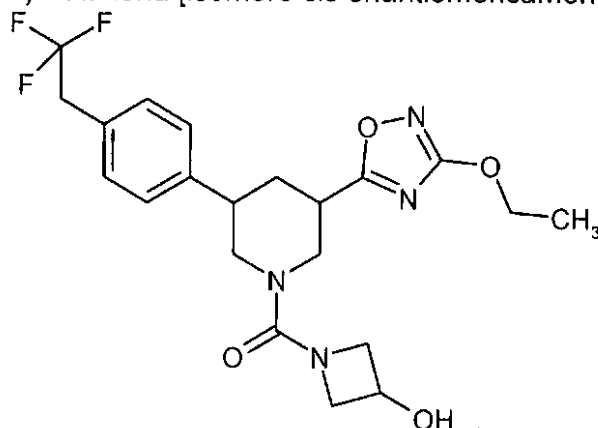
HPLC (Procedimiento 11E): T_R = 4,09 min, 99,0 % ee;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,32 (s, 4 H), 5,57 (d, 1 H), 4,43-4,34 (m,

1 H), 4,30 (c, 2 H), 4,17-4,04 (m, 3 H), 3,78-3,55 (m, 5 H), 3,27-3,16 (m, 1 H), 3,02-2,87 (m, 2 H), 2,87-2,77 (m, 1 H), 2,27 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

Ejemplo 97

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



La separación enantiomérica de 47,7 mg del racemato del Ejemplo 96 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 14,7 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 96 (enantiómero 1) y 17,1 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 97 (enantiómero 2).

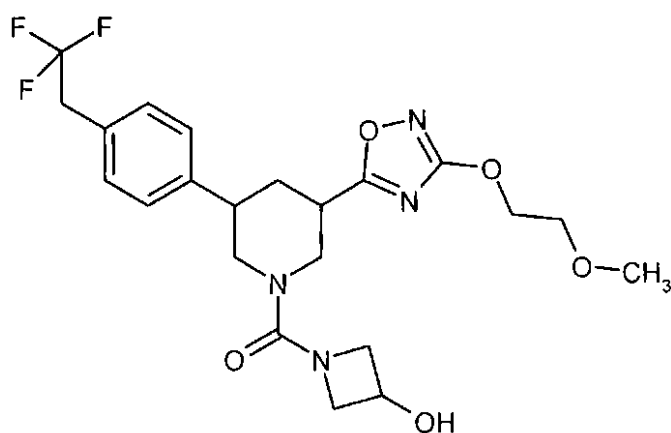
CL-EM (Procedimiento 10B): $T_R = 2,19$ min; EM (IEpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 11E): $T_R = 6,68$ min, 96,0 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,32$ (s, 4 H), 5,57 (d, 1 H), 4,43-4,34 (m, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 4,17-4,04 (m, 3 H), 3,78-3,55 (m, 5 H), 3,27-3,16 (m, 1 H), 3,02-2,87 (m, 2 H), 2,87-2,77 (m, 1 H), 2,27 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H), 1,35 (t, 3 H).

Ejemplo 98

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



Se añadieron 50,5 mg (0,064 mmol, pureza 70 %) del compuesto del Ejemplo 67A, 30,2 mg (0,275 mmol) de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina y 31,7 mg (0,229 mmol) de carbonato potásico a 2,1 ml de DMF y se calentó en un
 5 microondas en modo sencillo (Emrys Optimizer) a 150°C durante 20 min. Para el procesamiento, la solución de reacción se combinó y se filtró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. La separación enantiomérica de 100 mg del producto bruto racémico de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 7,8 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 98 (enantiómero 1) y 8,0 mg del
 10 compuesto del epígrafe del Ejemplo 99 (enantiómero 2).

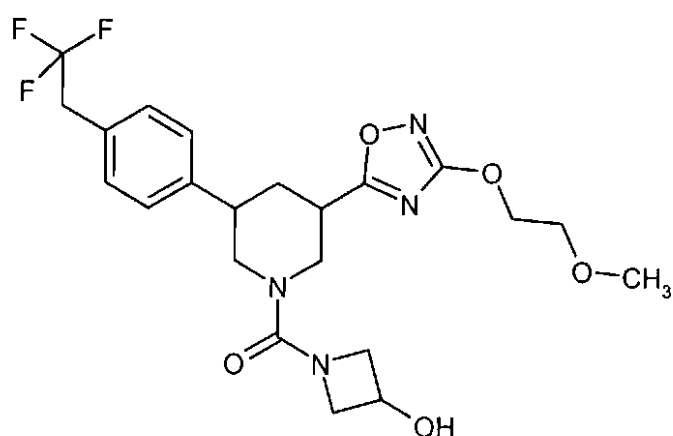
CL-EM (Procedimiento 10B): $T_R = 2,10$ min; EM (IEpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 11E): $T_R = 5,07$ min, > 99,0 % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,32$ (s, 4 H), 5,57 (d, 1 H), 4,44-4,33 (m, 3 H), 4,18-4,03 (m, 3 H), 3,79-3,56 (m, 7 H), 3,29 (s, 3 H), 3,26-3,17 (m, 1 H),
 15 3,04-2,78 (m, 3 H), 2,27 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H).

Ejemplo 99

(3-Hidroxiazetidín-1-il){3-[3-(2-metoxietoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidín-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 100 mg del producto bruto racémico del Ejemplo 98 de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 7,8 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 98 (enantiómero 1) y 8,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 99 (enantiómero 2).

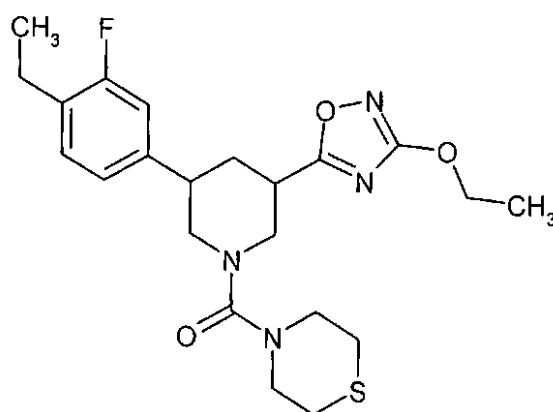
CL-EM (Procedimiento 10B): $T_R = 2,09$ min; EM (IEpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 11E): $T_R = 7,66$ min, $> 98,6$ % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,32$ (s, 4 H), 5,57 (d, 1 H), 4,44-4,33 (m, 3 H), 4,18-4,03 (m, 3 H), 3,79-3,56 (m, 7 H), 3,29 (s, 3 H), 3,26-3,17 (m, 1 H), 3,04-2,78 (m, 3 H), 2,27 (d, 1 H), 1,96 (c, 1 H).

Ejemplo 100

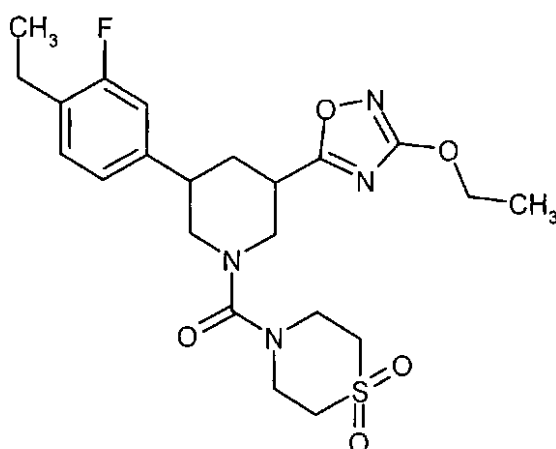
[3-(3-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etil-3-fluorofenil)piperidin-1-il](tiomorfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



- Se cargaron inicialmente 309 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A y 169 mg (1,62 mmol) de *N'*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390] en 3,1 ml de DMF y se hizo reaccionar con 463 mg (1,22 mmol) de HATU y 0,42 ml (315 mg, 2,44 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a TA durante 15 minutos; la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se recogió en 3,0 ml de DMF y se convirtió a 180°C durante dos minutos en el microondas (Emrys Optimizer). La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 108 mg (30 % del teórico).
- CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,45$ min; EM (IEpos): $m/z = 449$ $[M+H]^+$;
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,25$ (t, 1H), 7,17-7,01 (m, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,09 (c, 2H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 3H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 5H), 2,26 (d, 1H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 2H), 2H ocultos.

Ejemplo 101

(1,1-Dioxidotiormorfolin-4-il)[3-(3-etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etil-3-fluorofenil)-piperidin-1-il]metanona [isómero cis racémico]



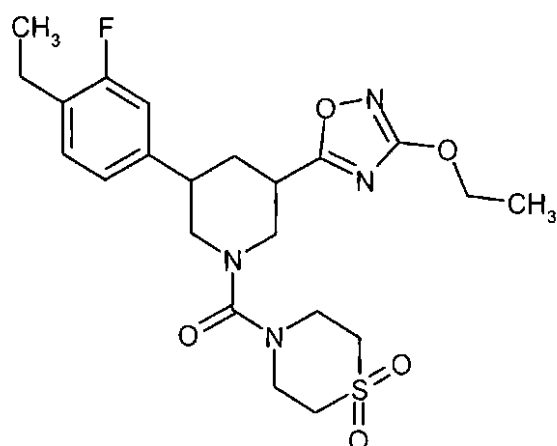
Se convirtieron 98 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 100 de acuerdo con el Procedimiento general 3. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se hizo pasar a través de un cartucho StratoSphere y se lavó con diclorometano, y el eluido se concentró al vacío. Rendimiento: 99 mg (87 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,11$ min; EM (IEpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,29-7,21$ (m, 1H), 7,16-7,04 (m, 2H), 4,30 (c, 2H), 4,09 (c, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,35-3,22 (m, 4H), 3,17 (s ancho, 1H), 3,12-2,84 (m, 3H), 2,62-2,52 (m, 5H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 2H), un protón oculto.

Ejemplo 102

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)[3-(3-etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etil-3-fluorofenil)-piperidin-1-il]metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



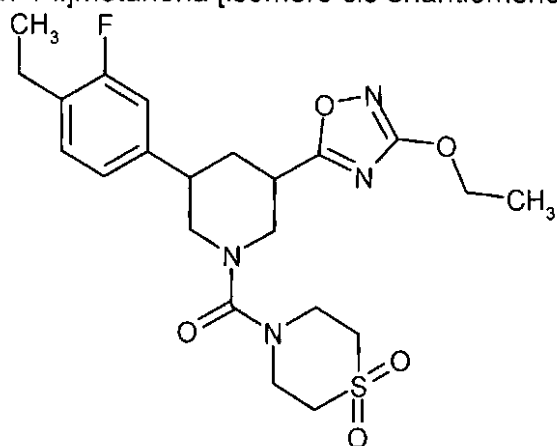
La separación enantiomérica de 53,6 mg del racemato del Ejemplo 101 de acuerdo con el Procedimiento 10D dio 16 mg del compuesto del Ejemplo 102 (enantiómero 1) y 15 mg del compuesto del Ejemplo 103 (enantiómero 2).

5 HPLC (Procedimiento 7E): $T_R = 4,65$ min, $> 99,0$ % ee;

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,10$ min; EM (IEpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 103

(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)[3-(3-etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etil-3-fluorofenil)-piperidin-1-il]metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



10

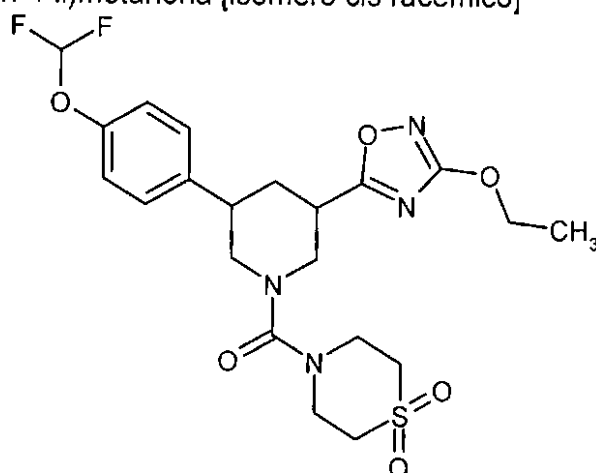
La separación enantiomérica de 53,6 mg del racemato del Ejemplo 101 de acuerdo con el Procedimiento 10D dio 16 mg del compuesto del Ejemplo 102 (enantiómero 1) y 15 mg del compuesto del Ejemplo 103 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 7E): $T_R = 6,79$ min, > 99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,10$ min; EM (IEpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 104

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



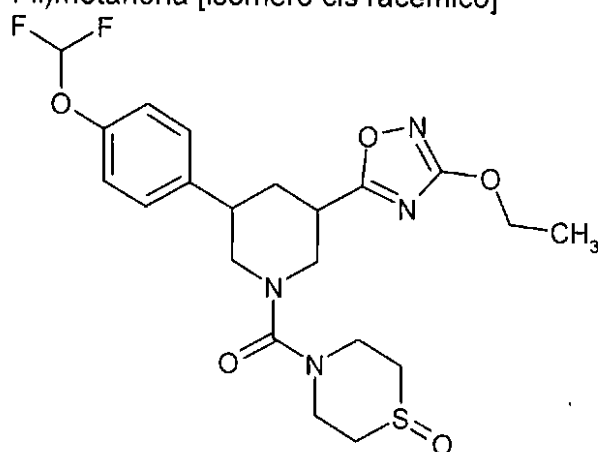
Se cargaron inicialmente 226 mg (0,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A y 109 mg (1,05 mmol) de *N*'-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390] en 2,0 ml de DMF y se hizo reaccionar con 298 mg (0,8 mmol) de HATU y 0,27 ml (203 mg, 1,6 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a TA durante 15 minutos y luego la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se recogió en 5,0 ml de dioxano y se mezcló con aproximadamente 1 g de tamices moleculares de 4Å. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 16 h, y la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 86 mg (30 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 0,97$ min; EM (IEpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,42-7,32 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,35-4,26 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 5H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 4H), 3,12-2,88 (m, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 3H), un protón oculto.

5 **Ejemplo 105**

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



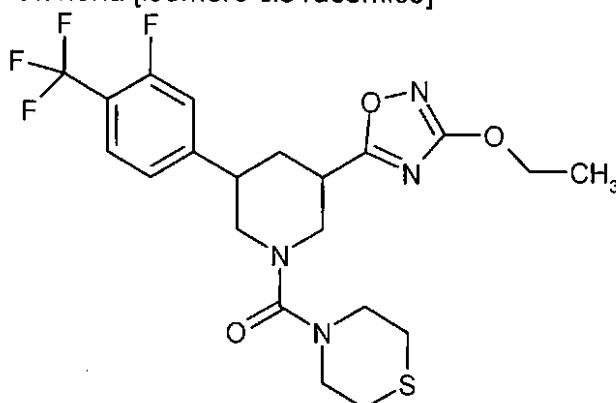
Se cargaron inicialmente 185 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 42A y 50 mg (0,48 mmol) de *N'*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390] en 1,0 ml de DMF y se hizo reaccionar con 210 mg (0,55 mmol) de HATU y 0,19 ml (143 mg, 1,1 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a TA durante 15 minutos y luego la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 2,0 ml de ácido acético y se calentó hasta reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 62 mg (33 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): T_R = 0,94 min; EM (IEpos): m/z = 485 $[M+H]^+$;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,43-7,35 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,30 (c, 2H), 4,03-3,91 (d ancho, 1H), 3,68-3,46 (m, 4H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,08-2,84 (m, 4H), 2,71 (d ancho, 2H), 2,57-2,52 (m, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,35 (t, 3H).

5 **Ejemplo 106**

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



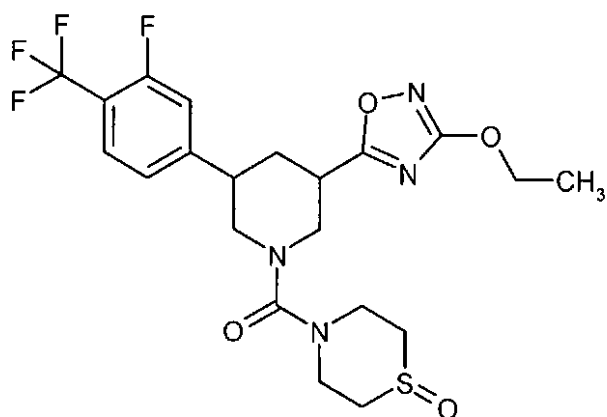
De acuerdo con el Procedimiento general 4, se hicieron reaccionar 151 mg (0,280 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A y 43 mg (0,420 mmol) de *N*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390]. Rendimiento: 38 mg (25 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 10B): T_R = 2,66 min; EM (IEpos): m/z = 489 $[M+H]^+$;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,75 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,30 (c, 2H), 3,91 (dm, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,31 (dm, 1H), 1,98 (c, 1H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 107

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

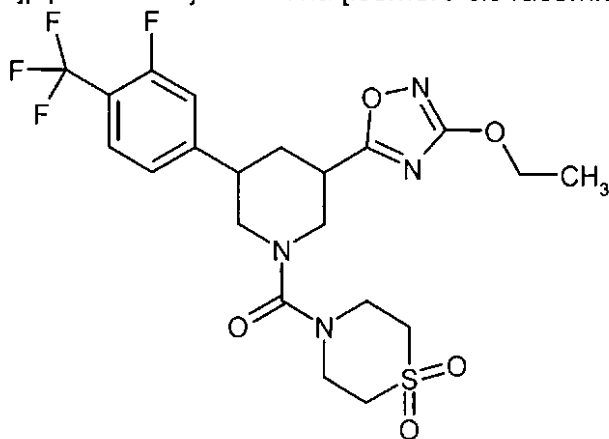


De acuerdo con el Procedimiento general 2, se hicieron reaccionar 19 mg (0,040 mmol) del compuesto del Ejemplo 106. Rendimiento: 12 mg (57 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,20$ min; EM (IEpos): $m/z = 505 [M+H]^+$; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,75$ (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,30 (c, 2H), 3,95 (dm, 1H), 3,66-3,50 (m, 5H), 3,10-3,02 (m, 3H), 2,95-2,856 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,31 (d, 1H), 1,99 (c, 1H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 108

- 10 (1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il){3-(3-etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



De acuerdo con el Procedimiento general 3, se hicieron reaccionar 15 mg

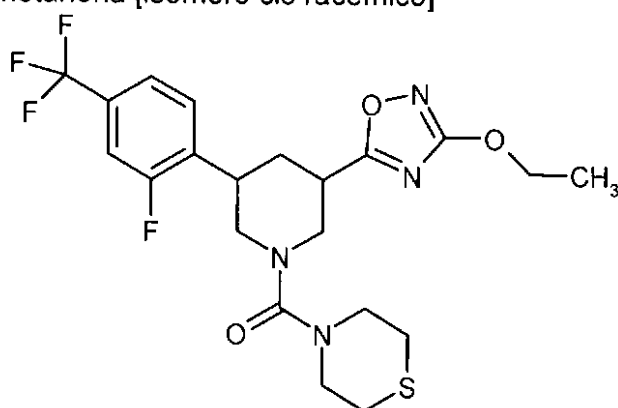
(0,031 mmol) del compuesto del Ejemplo 106 Rendimiento: 9 mg (51 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,28$ min; EM (IEpos): $m/z = 521 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,75$ (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 1H),
 5 4,30 (c, 2H), 3,99 (dm, 1H), 3,70-3,55 (m, 5H), 3,22-3,13 (m, 3H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,31 (d, 1H), 1,99 (c, 1H), 1,35 (t, 3H), 1,09 (t, 1H).

Ejemplo 109

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



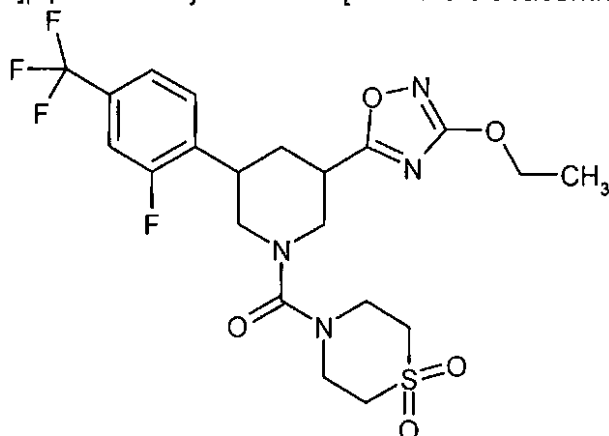
10

De acuerdo con el Procedimiento general 4, se hicieron reaccionar 254 mg (0,405 mmol) del compuesto del Ejemplo 90A y 63 mg (0,607 mmol) de *N*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390]. Rendimiento: 70 mg (35 % del teórico).

15 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,25$ min; EM (IEpos): $m/z = 489 [M+H]^+$;
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ -7,66 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 4,30 (c, 2H), 3,93 (dm, 1H), 3,59 (dm, 1H), 3,49-3,35 (m, 5H), 3,24 (dm, 1H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 4H), 2,29 (d, 1H), 2,08 (c, 1H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 110

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



De acuerdo con el Procedimiento general 3, se hicieron reaccionar 58,5 mg
 5 (0,120 mmol) del compuesto del Ejemplo 109 con 103 mg (0,299 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico. Rendimiento: 49,2 mg (79 % del teórico).

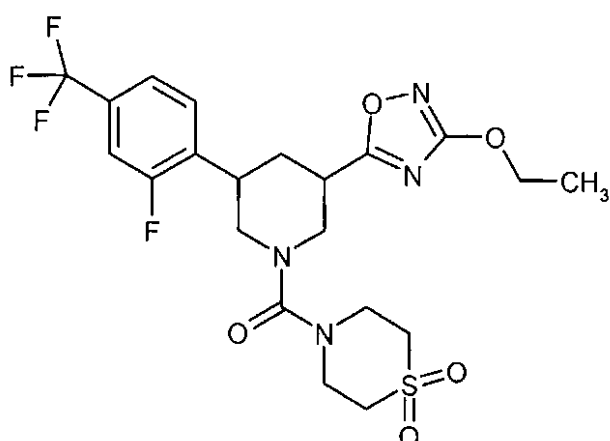
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,12$ min; EM (IEpos): $m/z = 521$ $[M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,74$ - $7,64$ (m, 2H), $7,59$ (d, 1H), $4,31$ (c, 2H), $4,00$ (d, 1H), $3,70$ (d, 1H), $3,61$ (s ancho, 4H), $3,45$ - $3,35$ (m, 1H), $3,18$ (s
 10 ancho, 4H), $3,12$ - $2,95$ (m, 2H), $2,29$ (d, 1H), $2,07$ (c, 1H), $1,35$ (t, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 111

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

15 puro]



La separación enantiomérica de 39,0 mg del racemato del Ejemplo 110 de acuerdo con el Procedimiento 11D dio 14,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 111 (enantiómero 1) y 15,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 112 (enantiómero 2).

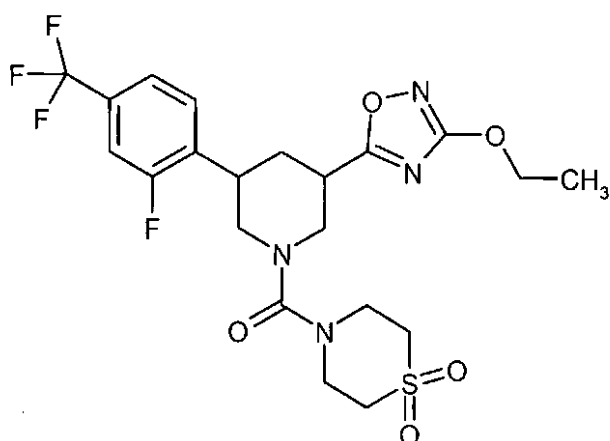
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,09$ min; EM (IEpos): $m/z = 521$ $[M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 12E): $T_R = 4,25$ min, $> 99,0$ % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,74$ - $7,64$ (m, 2H), $7,59$ (d, 1H), $4,31$ (c, 2H), $4,00$ (d, 1H), $3,70$ (d, 1H), $3,61$ (s ancho, 4H), $3,45$ - $3,35$ (m, 1H), $3,18$ (s ancho, 4H), $3,12$ - $2,95$ (m, 2H), $2,29$ (d, 1H), $2,07$ (c, 1H), $1,35$ (t, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 112

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



La separación enantiomérica de 39,0 mg del racemato del Ejemplo 110 de acuerdo con el Procedimiento 11D dio 14,0 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 111 (enantiómero 1) y 15,6 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 112 (enantiómero 2).

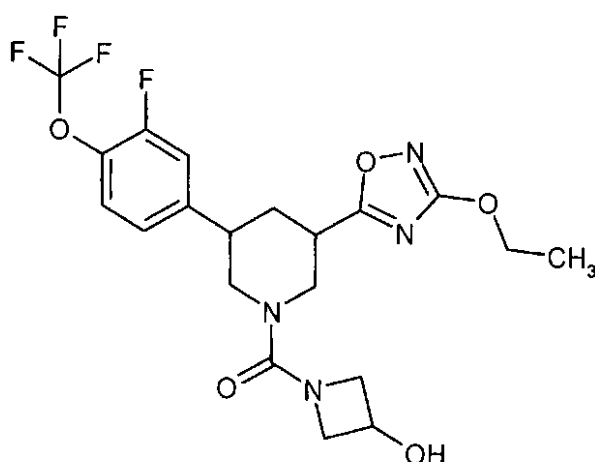
CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,09$ min; EM (IEpos): $m/z = 521 [M+H]^+$;

HPLC (Procedimiento 12E): $T_R = 6,98$ min, $> 99,0$ % ee;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,74-7,64$ (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 4,31 (c, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,61 (s ancho, 4H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,18 (s ancho, 4H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,29 (d, 1H), 2,07 (c, 1H), 1,35 (t, 3H), un protón oculto.

Ejemplo 113

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



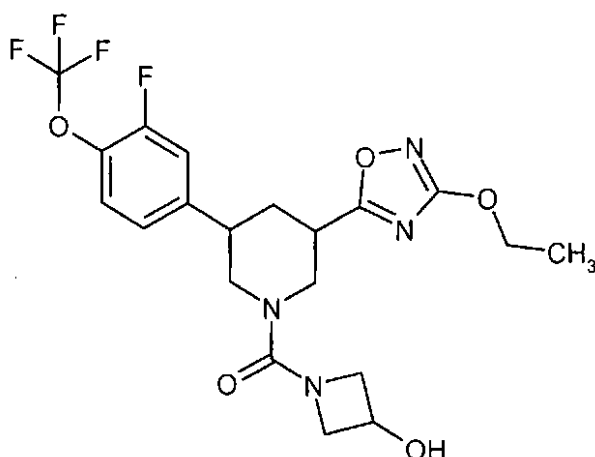
Se cargaron inicialmente 145 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A, 76 mg (0,68 mmol) de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina y 62 mg (0,45 mmol) de carbonato potásico en 4,5 ml de DMF y se hizo reaccionar en el microondas a 150°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 41 mg (36 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,09$ min; EM (IEpos): $m/z = 475 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,57-7,47$ (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,30 (c, 2H), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,77-3,64 (m, 3H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 3H), 2,27 (d ancho, 1H), 1,97 (c, 1H), 1,35 (t, 3H).

Ejemplo 114

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



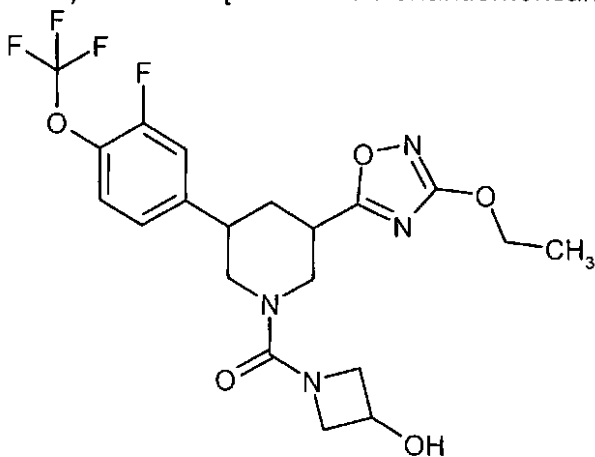
La separación enantiomérica de 30 mg del racemato del Ejemplo 113 de acuerdo con el Procedimiento 10D dio 12 mg del compuesto del Ejemplo 114 (enantiómero 1) y 11 mg del compuesto del Ejemplo 115 (enantiómero 2).

5 HPLC (Procedimiento 7E): $T_R = 3,55$ min, > 99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,09$ min; EM (IEpos): $m/z = 475$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 115

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



10

La separación enantiomérica de 117 mg del racemato del Ejemplo 113 de acuerdo con el Procedimiento 10D dio 43 mg del compuesto del Ejemplo 114

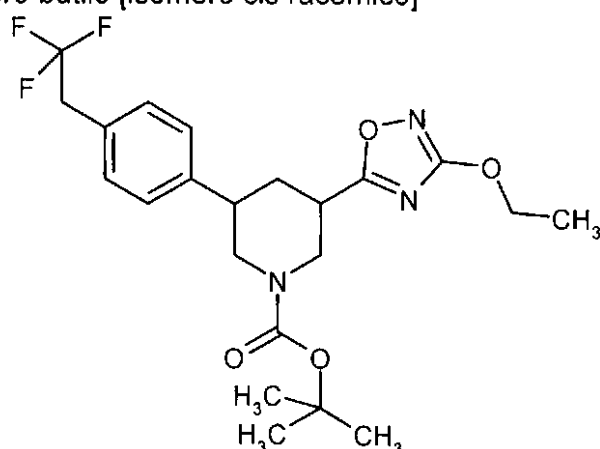
(enantiómero 1) y 38 mg del compuesto del Ejemplo 115 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 7E): $T_R = 5,64$ min, > 99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,09$ min; EM (IEpos): $m/z = 475$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 116

- 5 3-(3-Etoxi-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo [isómero cis racémico]

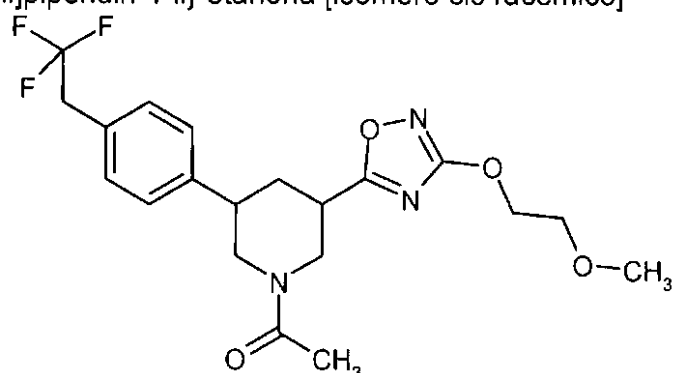


- A una solución de 459 mg (0,889 mmol, pureza 75 %, mezcla de isómeros cis/trans 2:1) del ácido carboxílico del Ejemplo 59A en 19 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron, a TA, 541 mg (1,42 mmol) de HATU y 0,45 ml (337 mg, 2,61 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadieron a la mezcla 136 mg (1,30 mmol) de *N*-hidroxiimidocarbamato de etilo [G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm.* **1970**, 303, 385-390] y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa. El intermedio resultante se recogió en tolueno (50 ml), se mezcló con tamices moleculares de 4Å y se agitó a reflujo durante la noche. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 124 mg (31 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_R = 1,52$ min; EM (IEpos): $m/z = 400$ $[M-C_4H_8]^+$.

Ejemplo 117

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



5

De acuerdo con el Procedimiento general 8A, se hicieron reaccionar 240 mg (0,729 mmol) del compuesto del Ejemplo 64A y 108 mg (0,802 mmol) de *N*-hidroxiimidocarbamato de 2-metoxietilo del Ejemplo 44A. Rendimiento: 80 mg (24 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 6B): $T_R = 1,03$ min; EM (IEpos): $m/z = 428$ $[M+H]^+$.

B) Valoración de la actividad fisiológica

Abreviaturas:

BSA	albúmina sérica bovina
DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
EGTA	ácido etilenglicol-bis(2-aminoetil)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraacético
FCS	suero bovino fetal
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
[3H]haTRAP	péptido activador del receptor de trombina de alta afinidad tritiado

PRP plasma rico en plaquetas

La idoneidad de los compuestos de la invención para tratar trastornos tromboembólicos se puede mostrar en los siguientes sistemas de ensayo:

5 **1.) Ensayos *in vitro***

1.a) **Prueba de función celular *in vitro***

Se usa una línea celular recombinante para identificar antagonistas del receptor activado de proteasas humano 1 (PAR-1) y para cuantificar la actividad de las sustancias descritas en el presente documento. Inicialmente la
10 célula deriva de una célula renal embrionaria humana (HEK293; ATCC: Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA 20108, EE.UU.). La línea celular de prueba expresa constitutivamente una forma modificada de la fotoproteína sensible a calcio aequorina que, después de reconstituir con el cofactor coelenterazina, emite luz cuando la concentración de calcio libre en el
15 compartimento mitocondrial interno se incrementa (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.; *Nature* 1992, 358, 325-327). Adicionalmente, la célula expresa de forma estable el receptor endógeno humano PAR-1 y el receptor purinérgico endógeno P2Y2. La célula de prueba PAR-1 resultante responde a la estimulación del receptor PAR-1 o P2Y2 endógeno con una liberación
20 intracelular de iones de calcio, que se pueden cuantificar a través de la luminiscencia de la aequorina con un luminómetro adecuado (Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 1996, 17, 235-237).
Para el análisis de la especificidad de la sustancia, se compara su efecto tras la activación del receptor PAR-1 endógeno con el efecto tras la activación del

receptor purinérgico endógeno P2Y2 que utiliza la misma vía de señalización intracelular.

Procedimiento del ensayo: Las células se sembraron en placas dos días (48 horas) antes de la prueba en el medio de cultivo (DMEM F12, suplementado con FCS al 10 %, glutamina 2 mM, HEPES 20 mM, piruvato 1,4 mM, 0,1 mg/ml de gentamicina, bicarbonato de Na al 0,15 %; BioWhittaker nº. de cat. BE04-687Q; B-4800 Verviers, Bélgica) en placas de microvaloración de 384 pocillos y se mantuvieron en un incubador celular (96 % de humedad atmosférica, 5 % de CO₂ v/v, 37 °C). El día del ensayo se sustituye el medio de cultivo por una solución de tirode (en mM: cloruro sódico 140, cloruro potásico 5, cloruro de magnesio 1, cloruro cálcico 2, glucosa 20, HEPES 20), que adicionalmente contiene el cofactor coelenterazina (25 µM) y glutatión (4 mM), y, después, la placa de microvaloración se incuba durante otras 3-4 horas. Las sustancias de prueba se pipetea después sobre la placa de microvaloración, y, 5 minutos después de la transferencia de las sustancias de prueba a los pocillos de la placa de microvaloración, la placa se transfiere al luminómetro, se añade una concentración de agonista del PAR-1 que corresponde a la CE₅₀ 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 purinérgico endógeno se activa inmediatamente después con un agonista (ATP, concentración final 10 µM) y se mide la señal lumínica resultante. Los resultados se muestran en la Tabla A:

Tabla A:

Ejemplo N°.	CI ₅₀ (nM)
6	8,7
9	14,3
16	69,4
33	1,7
35	35,3
63	20,6
66	64,5
67	12,0
69	21,1
80	5,1
101	6,3

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

- 5
- Se incuban membranas de plaquetas con [³H]haTRAP 12 nM y la sustancia de prueba a concentraciones diferentes en un tampón (Tris 50 mM a pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, EGTA 1 mM, 0,1 % de BSA) a temperatura ambiente durante 80 min. Después, la mezcla se transfiere a una placa de filtro y se lava con tampón. Después de la adición de líquido de centelleo, la
- 10
- radioactividad en el filtro se mide en un contador beta.

1.c) Agregación plaquetaria en plasma

Para determinar la agregación plaquetaria se usa sangre de voluntarios sanos

de ambos sexos que no hayan recibido ninguna medicación que influya en la agregación plaquetaria durante los últimos 10 días. La sangre se extrae en tubos de tipo monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen, como anticoagulante, 3,8 % de citrato de sodio (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas, la sangre completa citrada se
5 centrifuga a 140 g durante 20 min.

Para la medición de la agregación, alícuotas del plasma rico en plaquetas con concentraciones crecientes de la sustancia de prueba se incuban a 37 °C durante 10 minutos. Posteriormente, se desencadena la agregación mediante
10 la adición de un agonista del receptor de la trombina (TRAP6, SFLLRN) a un agregómetro y se determina a 37 °C por medio del método de la turbidimetría de 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 se considera adecuado,
15 individualmente para cada donante.

Para calcular el efecto inhibitor se determina el incremento máximo de transmisión lumínica (amplitud de la curva de agregación en %) en los 5 minutos posteriores a la adición del agonista en presencia y ausencia de sustancia de prueba y se calcula la inhibición. Las curvas de inhibición se usan
20 para calcular la concentración que inhibe agregación en un 50 %. Los resultados se muestran en la Tabla B:

Tabla B:

Ejemplo N°.	CI ₅₀ (nM)
6	0,67
63	0,24
66	0,54
69	0,25
101	0,30

1.d) Agregación plaquetaria en tampón

- 5 Para determinar la agregación plaquetaria se usa sangre de voluntarios sanos de ambos sexos que no hayan recibido ninguna medicación que influya en la agregación plaquetaria durante los últimos 10 días. La sangre se extrae en tubos de tipo monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen, como anticoagulante, 3,8 % de citrato de sodio (1 parte de citrato + 9 partes de
- 10 sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas, la sangre completa citrada se centrifuga a 140 g durante 20 minutos. Al PRP se añade un cuarto del volumen del tampón ACD (citrato sódico 44,8 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM y cloruro potásico 4 mM) y la mezcla se centrifuga a 1000 g durante 10 minutos. El sedimento de plaquetas se resuspende en tampón de lavado y se
- 15 centrifuga a 1.000 g durante 10 minutos. Las plaquetas se resuspenden en tampón de incubación y se ajustan a 200.000 células/ μ l. Antes del comienzo de la prueba, se añaden cloruro de calcio y cloruro de magnesio, a una concentración final en cada caso de 2 mM (solución madre 2M, dilución

1:1000). Nota: en el caso de agregación inducida por ADP, sólo se añade cloruro de calcio. Se pueden usar los siguientes agonistas: Sal de TRAP6-trifluoroacetato, colágeno, α -trombina humana y U-46619. Para cada donante se analiza la concentración del agonista.

- 5 Procedimiento del ensayo: Se usan placas de microvaloración de 96 pocillos. La sustancia de prueba se diluye en DMSO y se cargan inicialmente 2 μ l por pocillo. Se añaden 178 μ l de suspensión de plaquetas y la mezcla se preincuba a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añaden 20 μ l de agonista y la medición en el Spectramax, DO 405 nm, se inicia de inmediato. Se determinan
- 10 las cinéticas en 11 mediciones de 1 minuto cada una. Entre las mediciones, la mezcla se agita durante 55 segundos.

1.e) Agregación plaquetaria en plasma sin fibrinógeno

- Para determinar la agregación plaquetaria se usa sangre de voluntarios sanos de ambos sexos que no hayan recibido ninguna medicación que influya en la
- 15 agregación plaquetaria durante los últimos 10 días. La sangre se extrae en tubos de tipo monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen, como anticoagulante, 3,8 % de citrato de sodio (1 parte de citrato + 9 partes de sangre).

- Preparación de plasma sin fibrinógeno: Para obtener plasma con bajo
- 20 contenido en plaquetas, la sangre entera citrada se centrifuga a 140 g durante 20 min. El plasma con bajo contenido en plaquetas se mezcla en una proporción de 1:25 con reptilasa (Roche Diagnostic, Alemania) y se invierte con precaución. A esto le sigue incubación a 37°C en un baño de agua durante 10 minutos, seguido directamente de incubación en hielo durante 10 minutos. La
- 25 mezcla de plasma/reptilasa se centrifuga a 1.300 g durante 15 minutos y se

obtiene el sobrenadante (plasma sin fibrinógeno).

Aislamiento de plaquetas: Para obtener plasma rico en plaquetas, la sangre completa citrada se centrifuga a 140 g durante 20 minutos. Al PRP se añade un cuarto del volumen del tampón ACD (citrate sódico 44,8 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM y cloruro potásico 4 mM) y la mezcla se centrifuga a 1.300g durante 10 minutos. El precipitado de plaquetas se resuspende en tampón de lavado y se centrifuga a 1.300g durante 10 minutos. Las plaquetas se resuspenden en tampón de incubación y se ajustan a 400.000 células/μl y se añade solución de cloruro de calcio a una concentración final de 5 mM (dilución 1/200).

Para la medición de la agregación, alícuotas (98 μl de plasma sin fibrinógeno y 80 μl de suspensión de plaquetas) se incuban con concentraciones crecientes de la sustancia de prueba a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, se desencadena la agregación mediante la adición de alfa-trombina humana a un agregómetro y se determina a 37 °C por medio del método de la turbidimetría de acuerdo con Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, 168, 178-195). La concentración de alfa-trombina que conduce justo a la agregación máxima se determina individualmente para cada donante.

Para calcular el efecto inhibitor se determina el incremento en la transmisión lumínica máxima (amplitud de la curva de agregación en %) en los 5 minutos posteriores a la adición del agonista en presencia y ausencia de sustancia de prueba y se calcula la inhibición. Las curvas de inhibición se usan para calcular la concentración que inhibe agregación en un 50 %.

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

- Aislamiento de plaquetas lavadas: Se obtiene sangre entera humana mediante venopunción de donantes voluntarios y se transfiere a tubos de tipo monovettes (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contiene citrato sódico como anticoagulante (1 parte de citrato sódico al 3,8 % + 9 partes de sangre entera).
- 5 Los tubos de tipo monovettes se centrifugan a 900 rotaciones por minuto y a 4 °C durante un periodo de 20 minutos (Heraeus Instruments, Alemania; Megafuge 1.0RS). El plasma rico en plaquetas se elimina cuidadosamente y se transfiere a un tubo Falcon de 50 ml. Se añade después tampón ACD (citrato de sodio 44 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM) al plasma. El
- 10 volumen de tampón de ACD corresponde a un cuarto del volumen de plasma. La centrifugación a 2.500 rpm y a 4°C durante diez minutos sedimenta las plaquetas. Después, cuidadosamente se decanta el sobrenadante y se desecha. Las plaquetas precipitadas se resuspenden primero cuidadosamente en un mililitro de tampón de lavado (cloruro de sodio 113 mM, hidrogenofosfato
- 15 disódico 4 mM, dihidrogenofosfato 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 preparan con tampón de lavado hasta un volumen que corresponde a aquel de la cantidad de plasma. El procedimiento de lavado se repite. Las plaquetas se precipitan mediante otra centrifugación a 2500 rpm y a
- 20 4 °C durante 10 minutos y, después, se resuspenden cuidadosamente en un mililitro de tampón de incubación (cloruro sódico 134 mM, hidrogenocarbonato de sodio 12 mM, cloruro potásico 2,9 mM , dihidrogenocarbonato de sodio 0,34 mM, HEPES 5 mM, glucosa 5 mM, cloruro de calcio 2 mM y cloruro de magnesio 2 mM) y se ajustan con tampón de incubación hasta una
- 25 concentración de 300.000 plaquetas por µl.

Tinción y estimulación de las plaquetas humanas con α -trombina humana en presencia o ausencia de un antagonista del PAR-1: La suspensión de plaquetas se preincuba con la sustancia que se va a analizar o el disolvente adecuado a 37 °C durante 10 minutos (Eppendorf, Alemania; Thermomixer Comfort). La activación plaquetaria se desencadena mediante la adición del agonista (α -trombina 0,5 μ M o 1 μ M; Kordia, Holanda, 3281 unidades de NIH/mg; o 30 μ g/ml del péptido activador del receptor de la trombina (TRAP6; Bachem, Suiza) a 37° y con agitación a 500 rpm. Se extrae un alícuota de 50 μ l a cada uno de 0, 1, 2,5, 5, 10 y 15 minutos y se transfiere a un mililitro de solución CellFix™ concentrada por separado (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, EE.UU.). Para fijar las células, se incuban en la oscuridad a 4°C durante 30 minutos. Las plaquetas se precipitan mediante centrifugación a 600 g y a 4°C durante 10 minutos. Se desecha el sobrenadante y las plaquetas se resuspenden en 400 μ l de CellWash™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, EE.UU.). Se transfiere una alícuota de 100 μ l a un tubo de FACS nuevo. Se preparan 1 μ l del anticuerpo que identifica plaquetas y 1 μ l del anticuerpo que detecta el estado de activación con CellWash™ a un volumen de 100 μ l. Después, esta solución de anticuerpos se añade a la suspensión de plaquetas y se incuba en la oscuridad a 4°C durante 20 minutos. Después de la tinción, el volumen de reacción se incrementa mediante la adición de 400 μ l adicionales de CellWash™.

Para identificar las plaquetas se usa un anticuerpo conjugado con isotiocianato dirigido contra la glicoproteína IIb humana (CD41) (Immunotech Coulter, Francia; n° de cat. 0649). Con la ayuda del anticuerpo conjugado con ficoeritrina dirigido contra la glicoproteína P-selectina humana (Immunotech

Coulter, Francia; nº de cat. 1759), es posible determinar el estado de activación de las plaquetas. La P-selectina (CD62P) se localiza en los gránulos α de las plaquetas en reposo. Sin embargo, tras la estimulación *in vitro* o *in vivo*, se translocaliza a la membrana plasmática externa.

- 5 Citometría de flujo y evaluación de datos: Las muestras se analizan en el instrumento FACSCalibur™ Flow Cytometry System de Becton Dickinson Immunocytometry Systems, EE.UU., y se evaluaron y presentaron gráficamente con la ayuda del software CellQuest, Versión 3.3 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, EE.UU.). La extensión de la activación
- 10 plaquetaria se determina por medio del porcentaje de plaquetas positivas para CD62P (acontecimientos positivos para CD41). A partir de cada muestra, se cuentan 10.000 acontecimientos positivos para CD41.

El efecto inhibidor de las sustancias que se van a analizar se calcula mediante la reducción de la activación plaquetaria, que se relaciona con la activación

15 mediante el agonista.

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

- Para determinar la activación plaquetaria se usa sangre de voluntarios sanos de ambos sexos que no hayan recibido ninguna medicación que influya en la
- 20 agregación plaquetaria durante los últimos 10 días. La sangre se extrae en tubos de tipo monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen, como anticoagulante, 3,8 % de citrato de sodio (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. Al PRP se añade un cuarto del volumen
- 25 del tampón ACD (citrato sódico 44,8 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1

mM y cloruro potásico 4 mM) y la mezcla se centrifuga a 1.000g durante 10 minutos. El precipitado de plaquetas se resuspende en tampón de lavado y se centrifuga a 1.000 g durante 10 minutos. Para el estudio de perfusión se prepara una mezcla de eritrocitos al 40 % y plaquetas lavadas al 60 %
 5 (200.000/ μ l) y se suspende en tampón de HEPES-tirode. La agregación plaquetaria en condiciones de flujo se mide 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 cristal se humedecen con
 10 100 μ l de una solución de α -trombina humana (disuelta en tampón Tris) a 4°C durante la noche (α -trombina en concentraciones diferentes, por ejemplo de 10 a 50 μ g/ml) y, después, se bloquean usando 2 % de BSA.

La sangre reconstituida se pasa sobre los portaobjetos de vidrio humedecidos con trombina a una velocidad de flujo constante (por ejemplo, a una velocidad
 15 de cizallamiento de 300/segundo) durante 5 minutos y se observa y se registra usando un sistema de vídeo de microscopio. La actividad inhibidora de las sustancias que se van a analizar se determina morfométricamente por medio de la reducción de la formación de agregados plaquetarios. Como alternativa, la inhibición de la activación plaquetaria se puede determinar mediante
 20 citometría de flujo, por ejemplo por medio de expresión de p-selectina (CD62p) (véase el Procedimiento 1.f).

**1.h) Medición de la agregación y activación plaquetaria usando la
 cámara de flujo de placas paralelas (sangre anticoagulada,
 colágeno)**

25 Para determinar la activación plaquetaria en condiciones de flujo se usa sangre

de voluntarios sanos de ambos sexos que no hayan recibido ninguna medicación que influya en la agregación plaquetaria durante los últimos 10 días. La sangre se extrae en tubos de tipo monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen, como anticoagulante, 3,8 % de citrato de sodio (1
5 parte de citrato + 9 partes de sangre).

La activación plaquetaria se mide 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 cristal se humedecen con 20 µl de
10 suspensión de colágeno (reactivo de colágeno: Horm, Nycomed) a 4°C durante la noche (colágeno de tipo I a concentraciones diferentes, p.ej. 1 – 10 µg/porta) y, finalmente, se bloquean usando 2 % de BSA.

Para evitar la formación de coágulos de fibrina, se mezcla sangre entera citrada con Pefabloc FG (Pentapharm, concentración final 3 mM) y, mediante
15 la adición de solución de CaCl₂ (concentración final de Ca⁺⁺ 5 mM), se pasa sobre los portaobjetos de cristal recubiertos con colágeno a una velocidad de flujo constante (por ejemplo, a una velocidad de cizalladura de 1000/segundos) durante 5 minutos y se observan y registran usando un sistema de vídeo con microscopio. El efecto inhibidor de las sustancias que se van a analizar se
20 determina morfométricamente por medio de la reducción de la formación de agregados plaquetarios. Como alternativa, la inhibición de la activación plaquetaria se puede determinar mediante citometría de flujo, por ejemplo por medio de expresión de p-selectina (CD62p) (véase el Procedimiento 1.f).

1.i) Medición de la agregación y activación plaquetaria usando la
25 **cámara de flujo de placas paralelas (sangre no anticoagulada,**

colágeno)

Para determinar la activación plaquetaria en condiciones de flujo se usa sangre de voluntarios sanos de ambos sexos que no hayan recibido ninguna medicación que influya en la agregación plaquetaria durante los últimos 10 días. La sangre se suspende en tubos neutros de tipo monovettes (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania), que no contienen ningún anticoagulante e, inmediatamente, se mezcla con Pefabloc FG (Pentapharm, concentración final 3 mM) para evitar la formación de coágulos de fibrina. Las sustancias que se van a analizar 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 plaquetaria se realiza mediante morfometría o citometría de flujo en la cámara de flujo de placas paralelas recubiertas con colágeno, tal como se describe en el Procedimiento 1.h).

2.) Ensayo ex vivo**2.a) Agregación plaquetaria (primates, cobayas)**

Cobayas o primates despiertos o anestesiados se tratan por vía oral, intravenosa o intraperitoneal con sustancias de prueba en formulaciones adecuadas. Como control, otras cobayas o primates se tratan de manera idéntica con el vehículo correspondiente. Dependiendo del modo de administración, la sangre de los animales profundamente anestesiados se obtiene mediante punción del corazón o de la aorta durante diferentes periodos de tiempo. La sangre se extrae en tubos de tipo monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen, como anticoagulante, 3,8 % de citrato de sodio (1 parte de solución citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas, la sangre entera citrada se centrifuga a 140 g durante 20

min.

La agregación se desencadena mediante la adición de un agonista del receptor de trombina (TRAP6, SFLLRN, 50 µg/ml; en cada experimento se determina la concentración para cada especie animal) en un agregómetro y se determina
5 mediante el procedimiento 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 se determina el incremento máximo de transmisión lumínica (amplitud de la curva de agregación en %) en los 5 minutos
10 posteriores a la adición del agonista. El efecto inhibitor de las sustancias de prueba administradas en los animales tratados se calcula mediante la reducción en la agregación, basada en el promedio de los animales control.

Además de medir la agregación, la inhibición de la activación plaquetaria se puede determinar mediante citometría de flujo, por ejemplo por medio de
15 expresión de p-selectina (CD62p) (véase el Procedimiento 1.f).

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

Primates despiertos o anestesiados se tratan por vía oral, intravenosa o intraperitoneal con sustancias de prueba en formulaciones adecuadas. Como
20 control se trata a otros animales de un modo idéntico con el vehículo correspondiente. De acuerdo con el modo de administración, se obtiene sangre de los animales mediante venopunción durante diferentes periodos de tiempo. La sangre se transfiere a tubos de tipo monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen, como anticoagulante, 3,8 % de citrato de sodio (1
25 parte de solución citrato + 9 partes de sangre). Como alternativa se puede

extraer la sangre no anticoagulada con tubos neutrales de tipo monovettes (Sarstedt). En ambos casos, la sangre se mezcla con Pefabloc FG (Pentapharm, concentración final 3 mM) para prevenir la formación de coágulos de fibrina.

- 5 La sangre entera citrada se recalcifica antes de la medición mediante la adición de solución de CaCl_2 (concentración final de Ca^{++} 5 mM). La sangre entera no anticoagulada se introduce directamente en la cámara de flujo de placas paralelas para la medición. La medición de la activación plaquetaria se realiza mediante morfometría o citometría de flujo en la cámara de flujo de placas
- 10 paralelas recubiertas con colágeno, tal como se describe en el Procedimiento 1.h).

3.) Ensayos in vivo

3.a) Modelos de trombosis

- Los compuestos de la invención se pueden estudiar en modelos de trombosis
- 15 en especies animales adecuados en los que la agregación plaquetaria inducida por trombina está mediada por el receptor PAR-1. Especies animales adecuados son cobayas y, en particular, primates (cf.: 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,
 - 20 Feng D-M, Nutt RF, Shager JA, Gould RJ, Connolly TM, *Circulation* 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-
 - 25 861). Como alternativa, es posible usar cobayas que se han pre-tratado con

inhibidores de PAR-3 y/o de PAR-4 (Leger AJ y col., *Circulation* 2006, 113, 1244-1254), o cobayas transgénicos defectivos para PAR-3 y/o para PAR-4.

3.b) Alteración de la coagulación y disfunción orgánica en el caso de la coagulación intravascular diseminada (CID)

- 5 Los compuestos de la invención se pueden analizar en modelos de CID y/o sepsis en especies animales adecuadas. Especies animales adecuadas son cobayas y, en particular, primates, y, para el estudio de efectos mediados por el endotelio, también ratones y ratas (cf.: Kogushi M, Kobayashi H, Matsuoka T, Suzuki S, Kawahara T, Kajiwara A, Hishinuma I, *Circulation* 2003, 108
- 10 *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
- 15 cobayas que se han pre-tratado con inhibidores de PAR-3 y/o de PAR-4 (Leger AJ y col., *Circulation* 2006, 113, 1244-1254), o cobayas transgénicos defectivos para PAR-3 y/o para PAR-4.

3.b.1) Complejos trombina-antitrombina

- Los complejos trombina/antitrombina (en adelante en el presente documento
- 20 denominados "TAT") son una medida de la trombina formada de forma endógena por la activación de la coagulación. Los TAT se determinan por medio de un ensayo de ELISA (Enzygnost TAT micro, Dade-Behring). El plasma se obtiene a partir de sangre citrada mediante centrifugación. 50 µl de tampón de muestra de TAT se añaden a 50 µl de plasma, se agitan
- 25 brevemente y se incuban a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las

muestras se filtran con succión y el pocillo se lava 3 veces con tampón de lavado (300 μ l/pocillo). Entre las etapas de lavado, la placa se golpea para eliminar todo el tampón de lavado residual. Se añade solución del conjugado (100 μ l) y la mezcla se incuba a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las

5 muestras se filtran con succión y el pocillo se lava 3 veces con tampón de lavado (300 μ l/pocillo). Después se añade sustrato cromógeno (100 μ l/pocillo), la mezcla se incuba en oscuridad a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añade solución de detención (100 μ l/pocillo) y se mide el desarrollo de color a 492 nm (lector de placas Safire).

10 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 que pertenecen a la administración de LPS y el efecto terapéutico de las sustancias de prueba se puede evaluar. La sangre citrada o, si es apropiado, la sangre con heparina

15 de litio, se centrifuga, y el plasma se usa para determinar los parámetros. Normalmente se determinan los parámetros siguientes: creatinina, urea, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina total, lactato deshidrogenasa (LDH), proteínas totales, albúmina total y fibrinógeno. Los valores proporcionan información respecto a la función renal,

20 la función hepática, la función cardiovascular y la función vascular.

3.b.3) Parámetros de inflamación

La extensión de la reacción inflamatoria activada por endotoxina se puede demostrar mediante el incremento de los mediadores de la inflamación, por ejemplo interleucinas (1, 6, 8 y 10), el factor alfa de necrosis tumoral o la

25 proteína-1 quimioatrayente de monocitos, en el plasma. Se pueden usar para

este propósito ensayos ELISA o el sistema Luminex.

3.c) Actividad antitumoral

Los compuestos de la invención se pueden analizar en modelos de cáncer, por ejemplo en el modelo de cáncer de mama humano en ratones
5 inmunodeficientes (véase: S. Even-Ram y col., *Nature Medicine*, 1988, 4, 909-914).

3.d) Actividad antiangiogénica

Los compuestos de la invención se pueden analizar en modelos *in vitro* e *in vivo* de angiogénesis (véase: Caunt y col., *Journal of Thrombosis and*
10 *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) Actividad moduladora de la presión arterial y del pulso

Los compuestos de la invención se pueden analizar en modelos *in vivo* para
15 determinar su efecto sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Para este fin, se proporcionan ratas (por ejemplo Wistar) con unidades de radiotelemetría implantables y se emplea un sistema de adquisición y almacenamiento de datos electrónicos (Data Sciences, MN, EE.UU.) constituido por una unidad transductora/transmisora implantable crónicamente
20 en combinación con un catéter relleno de líquido. El transmisor está implantado dentro de la cavidad peritoneal y el catéter sensor se coloca en la aorta descendente. Se pueden administrar Los compuestos de la invención (por ejemplo por vía oral o intravenosa). Antes del tratamiento, se miden la presión arterial media y la frecuencia cardíaca de los animales no tratados y tratados, y
25 se garantizó que estuvieran en el intervalo de aproximadamente 17,4- 18,9 kPa

y 279-321 latidos/minuto. El péptido activador de PAR-1 (SFLLRN; por ejemplo a dosis entre 0,1 y 5 mg/kg) se administra por vía intravenosa. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se mide a varios intervalos de tiempo y duraciones con y sin péptido activador de PAR-1 y con y sin uno de los
5 compuestos de la invención (cf.: 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

Otro ensayo de trombosis *in vivo* que es adecuado para determinar la eficacia de los compuestos de la presente invención se describe en Tucker EI, Marzec
10 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.

4.) Determinación de la solubilidad

Preparación de la solución de partida (solución original):

15 Al menos 1,5 mg de la sustancia de prueba se pesan con exactitud en un vial V de tuerca de 100 mm y boca ancha (de Glastechnik Gräfenroda GmbH, Art. Nº. 8004-WM-H/V15µ) con tapa enroscable y tabique. Se añade DMSO a una concentración de 50 mg/ml y el vial se agita en vórtex durante 30 minutos.

Preparación de las soluciones de calibración:

20 Las etapas de pipeteo necesarias se realizan en placas de pocillos profundos de 96 pocillos de 1,2 ml (DWP) con la ayuda de un robot de manipulación de líquidos. El disolvente usado es una mezcla de acetonitrilo/agua a 8:2.

Preparación de la solución de partida de las soluciones de calibración (solución madre): Se añaden 833 µl de la mezcla de disolventes a 10 µl de la solución
25 original (concentración = 600 µg/ml), y la mezcla se homogeneiza. Se preparan

diluciones de 1:100 en DWP separadas a partir de cada sustancia de prueba y éstas se homogeneizan sucesivamente.

Solución de calibración 5 (600 ng/ml): Se añaden 270 µl de la mezcla de disolventes a 30 µl de la solución madre y la mezcla se homogeneiza.

- 5 *Solución de calibración 4 (60 ng/ml):* Se añaden 270 µl de la mezcla de disolventes a 30 µl de la solución de calibración 5 y la mezcla se homogeneiza.

Solución de calibración 3 (12 ng/ml): Se añaden 400 µl de la mezcla de disolventes a 100 µl de la solución de calibración 4 y la mezcla se homogeneiza.

- 10 *Solución de calibración 2 (1,2 ng/ml):* Se añaden 270 µl de la mezcla de disolventes a 30 µl de la solución de calibración 3 y la mezcla se homogeneiza.

Solución de calibración 1 (0,6 ng/ml): Se añaden 150 µl de la mezcla de disolventes a 150 µl de la solución de calibración 2 y la mezcla se homogeneiza.

- 15 Preparación de las soluciones de muestra:

Las etapas de pipeteo necesarias se realizan en placas DWP de 96 pocillos con la ayuda de un robot de manipulación de líquidos. 1000 µl de tampón PBS a pH 6,5 se añaden a 10,1 µl de la solución madre. (Tampón PBS a pH 6,5: 61,86 g de cloruro sódico, 39,54 g de dihidrogenofosfato de sodio y 83,35 g de solución 1 N de hidróxido sódico se pesan en un matraz convencional de 1 litro y se llena hasta la marca con agua y la mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. 500 ml de esta solución se introducen en un matraz convencional de 5 litros y se llena hasta la marca con agua. El pH se ajusta a 6,5 usando solución 1N de hidróxido sódico).

- 25 Procedimiento:

Las etapas de pipeteo necesarias se realizan en placas DWP de 96 pocillos con la ayuda de un robot de manipulación de líquidos. Las soluciones de muestra preparadas de esta manera se agitan a 1400 rpm y a 20°C usando un agitador de temperatura variable durante 24 horas. De cada una de estas

5 soluciones se extraen 180 µl y se transfieren a tubos de centrifuga Beckman Polyallomer. Estas soluciones se centrifugan a aproximadamente 223.000 x g durante 1 hora. De cada solución se muestra se retiran 100µl del sobrenadante y diluyen a 1:10 y a 1:1000 con tampón PBS a 6,5 de pH.

Análisis:

- 10 Las muestras se analizan por medio de HPLC/EM-EM. El compuesto de prueba 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 disolvente); 2) solución de calibración 0,6 ng/ml; 3) solución de calibración 1,2 ng/ml; 4) solución de calibración 12 ng/ml; 5) solución de calibración 60 ng/ml;
- 15 6) solución de calibración 600 ng/ml; 7) blanco (mezcla disolvente); 8) solución de muestra 1:1000; 9) solución de muestra 1:10.

Procedimiento de HPLC/EM-EM:

- HPLC: Agilent 1100, bomba cuat. (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato en columna (G1316A); columna: Oasis
- 20 HLB 20 mm x 2,1 mm, 25 µ; temperatura: 40°C; eluyente A: agua + 0,5 ml de ácido fórmico/l; eluyente B: acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico/l; caudal: 2,5 ml/min; tiempo de detención 1,5 min; gradiente: 0 min 95 % A, 5 % B; rampa: 0-0,5 min 5 % de A, 95 % de B; 0,5-0,84 min 5 % de A, 95 % de B; rampa: 0,84-0,85 min 95 % de A, 5 % de B; 0,85-1,5 min 95 % de A, 5 % de B.
- 25 EM/EM: WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS; Z-Spray API interfaz; HPLC-

EM divisor de entrada 1:20; medición en el modo ESI.

5.) Determinación de la farmacocinética *in vivo*

Para determinar la farmacocinética *in vivo*, las sustancias de prueba se disuelven en diferentes medios de formulación (p. ej., plasma, etanol, DMSO, PEG400, etc.) o mezclas de estos solubilizantes y se administran por vía intravenosa o peroral a ratones, ratas, perros o monos. La administración intravenosa se efectúa en forma de un bolo o como una infusión. Las dosis administradas están en el intervalo de 0,1 a 5 mg/kg. Las muestras de sangre se extraen por medio de un catéter o como plasma de sacrificio a diferentes tiempos durante un periodo de hasta 26 horas. Además, también se obtienen muestras de algún órgano, tejido y orina. Las sustancias se determinan cuantitativamente en las muestras de prueba por medio de muestras de calibración que se establecen en la matriz concreta. Las proteínas presentes en las muestras se eliminan mediante precipitación con acetonitrilo o metanol. Posteriormente, las muestras se separan por medio de HPLC en un sistema 2300 HTLC (Cohesive Technologies, Franklin, MA, EE.UU.) o Agilent 1200 (Böblingen, Alemania) usando columnas de fase inversa. El sistema de HPLC se acopla a través de una interfaz de pulverización iónica turbo con un espectrómetro de masas de triple cuadropolo API 3000 o 4000 (Applied Biosystems, Darmstadt, Alemania). El gráfico de la concentración de plasma frente al tiempo se evalúa usando un programa de evaluación de la cinética validado.

C). Ejemplos de realización de las composiciones farmacéuticas

Las sustancias de la invención se pueden convertir en preparaciones

farmacéuticas del siguiente modo:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg
5 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:

La mezcla del compuesto del Ejemplo 1, lactosa y almidón se granulan con
10 una solución del 5 % (m/m) de la PVP en agua. Los gránulos se secan y después se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime en una prensa convencional para comprimidos (véase lo que antecede para el formato del comprimido).

Suspensión oral:

15 **Composición:**

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana) (de FMC, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

20 **Producción:**

El Rhodigel se suspende en etanol, y el compuesto del Ejemplo 1 se añade a la suspensión. El agua se añade con agitación. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que el Rhodigel se ha terminado de hinchar.

Solución administrable por vía intravenosa:

25 **Composición:**

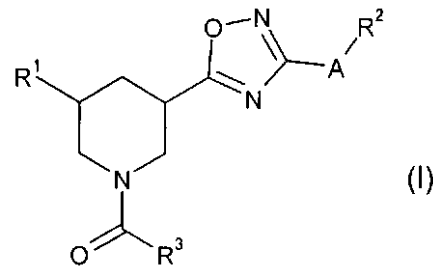
1 mg del compuesto del Ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyecciones.

Producción:

5 El compuesto del Ejemplo 1 se disuelve junto con polietilenglicol 400 agitando en el agua. La solución se esteriliza mediante filtración (diámetro de poro 0,22 μm) y se dispensa en condiciones asépticas dentro de botellas de infusión esterilizadas al calor. Las últimas se cierran con tapones de infusión y tapas onduladas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



en la que

5 A es un átomo de oxígeno o -NR⁴-,

en la que

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

o

10 R² y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
forman un heterociclo de 4 a 6 miembros,

en la que el heterociclo puede estar sustituido con 1 a 3
sustituyentes seleccionados de forma independiente del
grupo compuesto por halógeno, ciano, hidroxilo, amino,
alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquilamino C₁-C₄,

15 R¹ es fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes
seleccionados de forma independiente del grupo constituido por
halógeno, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-
difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, monofluorometoxi, difluorometoxi,
20 trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo,
trifluorometilsulfanilo, metilsulfonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y
alcoxicarbonilo C₁-C₄,

- R^2 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_6 y fenilo,
- pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno y trifluorometilo,
- y
- pudiendo estar el alquilo C_1-C_6 sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y fenilo,
- en el que el cicloalquilo y el fenilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo compuesto por halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 ,
- R^3 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 o 6

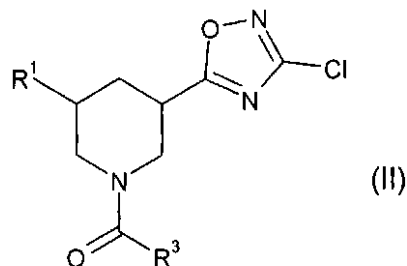
- miembros, cicloalquiloxi C₃-C₇, cicloalquilamino C₃-C₇, heterocicllamino de 4 a 7 miembros, fenilamino o heteroarilamino de 5 o 6 miembros,
- 5 pudiendo estar el alquilo, el alcoxi C₂-C₆ y el alquilamino sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- y
- 10 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo, el heteroarilo, el cicloalquiloxi, el cicloalquilamino, el heterocicllamino, el fenilamino y el heteroarilamino sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino,
- 15 monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₄,
- 20 alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y ciclopropilo,
- pudiendo estar el alquilo sustituido con un sustituyente hidroxilo,
- o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque
- 25 A es un átomo de oxígeno,

- R^1 es fenilo,
estando el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados
de forma independiente del grupo constituido por flúor,
trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometoxi y
5 etilo,
- R^2 es metilo, etilo o isopropilo,
pudiendo estar el etilo sustituido con un sustituyente seleccionado
del grupo constituido por hidroxilo, metoxi y etoxi,
- R^3 es 1-oxidotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 3-
10 hidroxiazetidin-1-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo o 4-hidroxi-piperidin-1-
ilo,
o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.
3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque
- A es un átomo de oxígeno,
- 15 R^1 es fenilo,
estando el fenilo sustituido con un sustituyente en la posición para
al punto de unión al anillo de piperidina, seleccionado del grupo
constituido por trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y
trifluorometoxi,
- 20 R^2 es etilo,
pudiendo estar el etilo sustituido con un sustituyente metoxi,
- R^3 es 1-oxidotiomorfolin-4-ilo o 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo,
o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.
4. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que
25 se caracteriza porque los sustituyentes $-R^1$ y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo están

en las posiciones cis uno respecto al otro.

5. Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque bien

5 [A] un compuesto de la fórmula

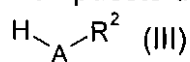


en la que

R¹ y R³ tienen el significado indicado en la reivindicación 1

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

10

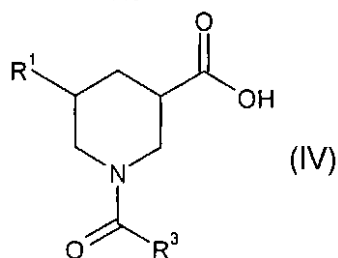


en la que

R² y R³ tienen el significado indicado en la reivindicación 1

o

[B] un compuesto de la fórmula

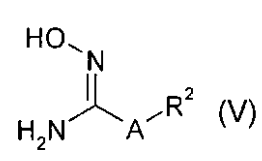


15

en la que

R¹ y R³ tienen el significado indicado en la reivindicación 1

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

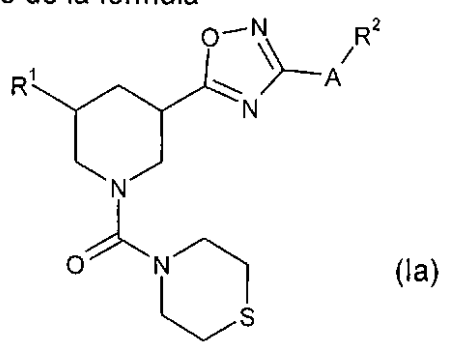


en la que

A y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1

o

5 [C] un compuesto de la fórmula

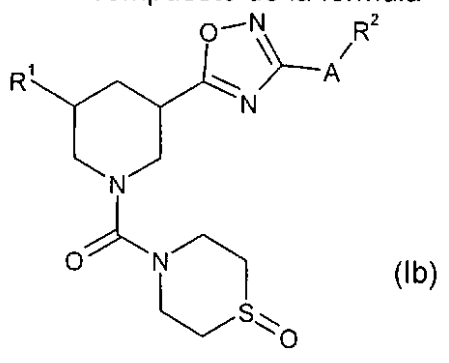


donde

A, R¹ y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1

se hace reaccionar con 0,8 a 1,1 equivalentes de ácido *meta*-

10 cloroperbenzoico para dar un compuesto de la fórmula

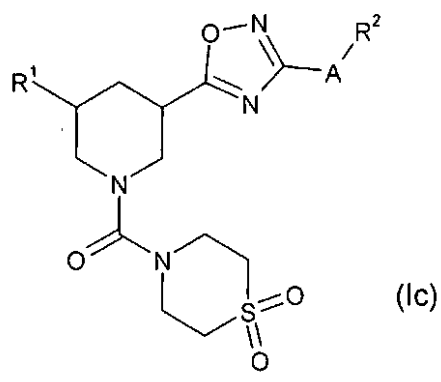


en la que

A, R¹ y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1

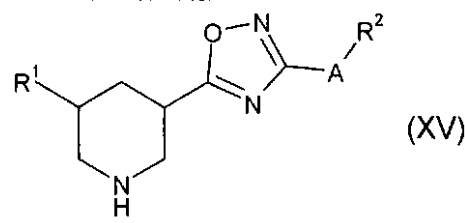
o

[D] un compuesto de la fórmula (Ia) se hace reaccionar con 2,0 a 3,0 equivalentes de ácido *meta*-cloroperbenzoico, para dar un compuesto de la fórmula

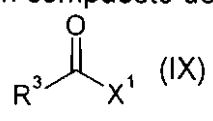


5 en la que
A, R¹ y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1
o

[E] un compuesto de la fórmula



10 en la que
A, R¹ y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

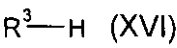


 en la que
15 R³ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y
X¹ es halógeno, preferentemente bromo o cloro, o hidroxilo o 4-

nitrofenoxi,

o

[F] un compuesto de la fórmula (XV) se hace reaccionar en la primera etapa con cloroformiato de 4-nitrofenilo y, en la segunda etapa, con un compuesto de la fórmula



en la que

R³ tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

- 6. 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 la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 8. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares, trastornos tromboembólicos y/o trastornos tumorales.
- 9. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para evitar la coagulación sanguínea *in vitro*.
- 10. Medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un coadyuvante farmacéuticamente aceptable no tóxico inerte.
- 11. Medicamento, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un ingrediente activo adicional.

12. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos cardiovasculares, trastornos tromboembólicos y/o trastornos tumorales.
- 5 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 cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 o de un medicamento obtenido de acuerdo con la reivindicación 7 u 8.
- 10 14. Procedimiento para evitar 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**

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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111384

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: PC7/EP 2010 1003059
Expediente: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161612-00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:07:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 285

Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

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

Noviembre 16 de 2011 - 13:09:34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0085287

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: Pc1/EP2010/1003039
Expediente: _____*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161612-00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:07:33 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 285

Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0070754

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. UNIDITARIO	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: Pc1 / 6P2010 / 003059
Expediente: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161612-00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:07:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 285

Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

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

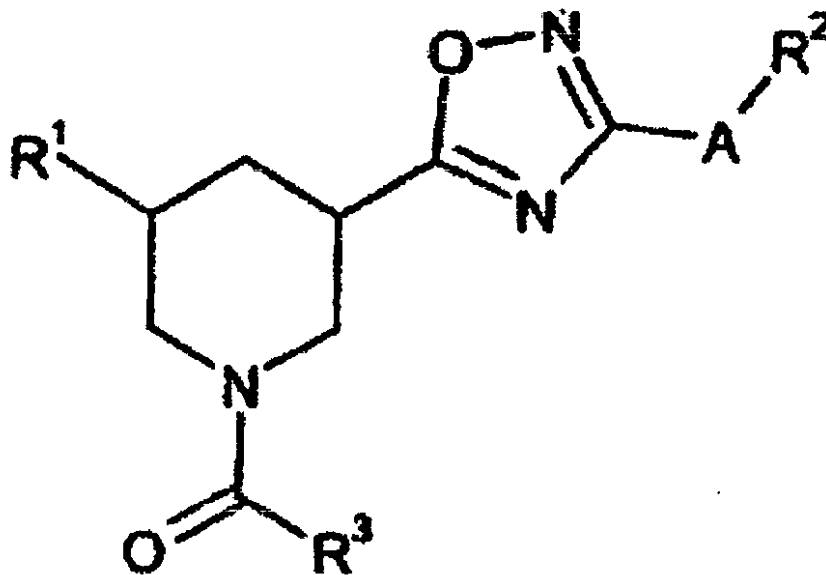
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES					
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS					
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐					
(21) N° de solicitud:			(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante (s): 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					
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		10 2009 022 896.9		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: 19 - 05 - 10				N° publicación: WO 2010/135144 A1	
No. de solicitud PCT/EP2010/003059					
(54) Título: PIPERIDINAS SUSTITUIDAS					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES			
TARJETA ARCHIVO TEMATICO			
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ 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) Pais
	10 2009 622 896.9	27/05/2009	DE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27/12/11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 02 - 12 - 10	
Fecha de presentación de la solicitud: 19 - 05 - 10		No. Publicación WO 2010/136144 A1	
No. de solicitud PCT/EP2010/003059			
(54) Titulo: 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			

 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 022 896.9	(32) Fecha 27/05/ 09	(33) Pais 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: Fecha (dd/mm/aa) 02 - 12 - 10 N° publicación: WO 2010/136144 A1	
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 19 - 05 - 10 No. de solicitud PCT/EP2010/003059			
(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. 11-161612- -00000-0000

Fecha: 2011-11-24 17:07:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 285

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

☐	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 ☐