

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
NUEVOS ACIDOS PIPERIDINIL-MONOCARBOXILICOS COMO
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO-1(S1P1)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
BIOPROJET y SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LTD

DOMICILIO _____
PARIS, FRANCIA y MUMBAI, INDIA, RESPECTIVAMENTE

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-265458-00000-0000 Fecha: 2013-11-12 11:19:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 213
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/056470	Fecha 2012/04/10
Publicación Internacional No.		WO 2012/140020 A1	Fecha 2012/10/18
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
NUEVOS ACIDOS PIPERIDINIL-MONOCARBOXILICOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO-1(S1P1)			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/454, A61K 031/5377, A61P 009/010, A61P 029/000, A61P 035/000, A61P 037/006, C07D 413/010, C07D 413/014			
5	SOLICITANTE (S) complementaria	☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información	
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1. BIOPROJET			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Paris	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO /ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Francia	Francia
7	INVENTOR (ES) complementaria Para datos adicionales utilizar hoja de información		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. CAPET		Marc	Francés
2. BERREBI-BERTRAND		Isabelle	Francesa
3. ROBERT		Philippe	Francés
4. SCHWARTZ		Jean-Charles	Francés
5. LECOMTE		Jeanne-Marie	Francesa
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Francia		Melesse	Les Petites Rivières, F-35520 Melesse, Francia
2. Francia		Pace	11 rue de Vergéal, F-35740 Pace, Francia
3. Francia		Pace	9 chemin de la Reine Iseult, F-35740 Pace, Francia
4. Francia		París	9 villa Seurat, F-75014 París, Francia
5. Francia		París	30 rue des Francs Bourgeois, F-75003 París, Francia

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN EUROPA		CÓDIGO PAÍS EP	(31) NÚMERO 11305433.2
(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/04/12			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. <u>13-112643</u> No. <u>13-112627</u>	Fecha: <u>2013/11/05</u> Fecha: <u>2013/11/05</u>
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>TP #23555 Q55</i>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 165 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 18 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de BIOPROJET 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Dos (2) hojas de información complementaria. (Solicitante e inventores) ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales a 10 por \$240.000.

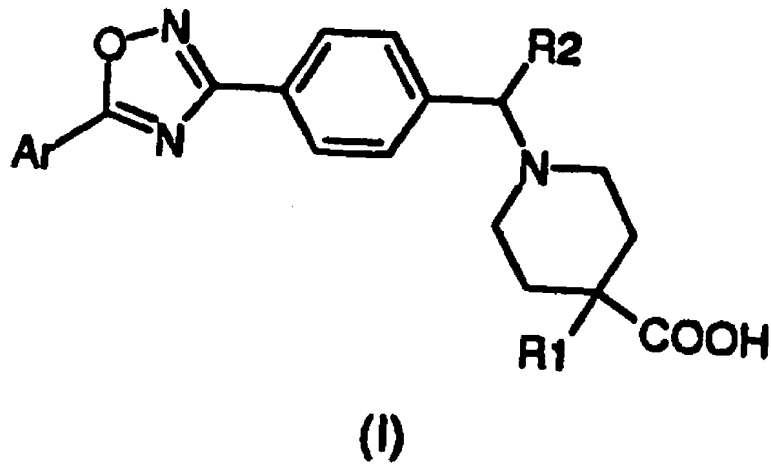
HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LTD				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. India			Mumbai	17/b, Mahal Industrial Estate Mahakali Caves Road Andheri (E), Mumbai 40093, India
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
				Hindú
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. THENNATI		Rajamannar	Hindú	
7. PAL		Ranjan Kumar	Hindú	
8. SAMANTA		Biswajit	Hindú	
9. PILLAI		Muthukumaran Natarajan	Hindú	
10. DESAI		Japan Nitinkumar	Hindú	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. G-114, G- Tower, Avishkar Complex Old Pagra Road, Vadodara 390015, India		Vadodara		India
7. B-38, Gangotri Residency, Nr Narayan Garden 30 Mtr. Road Opp. Yash Complex Gotri, Vadodara 390023, India		Vadodara		India
8. 104, Akhand Sagar Appt. Nr. PF Off Akota, Vadodara 390020, India		Vadodara		India
9. C/106, Shantivan Society, Part II, New Sama Road Near Abhilasha Char Rasta, Vadodara 390008, India		Vadodara		India
10. 25, Vrundavan Housing Sheme Ayurvedic College Road O/S Panigate, Vadodara 390019, India		Vadodara		India
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
11. RANA		Dijixa Chandubhai	Hindú	
12. PRAJAPATI		Kaushik Dhanjubhai	Hindú	
13. PATHAK		Sandeep Pankajbhai	Hindú	
14. PANCHAL		Bhavesh M.	Hindú	
15. ARADHYE		Jayraj D.	Hindú	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
11. 9, Taxashila Society Zaver Nagar Waghodia Road, Vadodara 390019, India		Vadodara		India
12. Post. Navetha Dist. Bharuch Pin. 392012, India		Bharuch		India
13. 21-D Sahyog Soc. B/H Swati Soc. New Sama Road, Vadodara 390008, India		Vadodara		India
14. 20, Gokul Park Opp. APC., B/H Govardhan Society, V V Nagar 388 120, India		Nagar		India
15. E-58, AYodhyanagar Society V I P Road, Karelibaug, Vadodara 3900118, India		Vadodara		India
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

FIGURA CARACTERISTICA



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2012/140020 A1

(43) International Publication Date
18 October 2012 (18.10.2012)

(51) International Patent Classification:

C07D 413/10 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/056470

(22) International Filing Date:

10 April 2012 (10.04.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11305433.2 12 April 2011 (12.04.2011) EP

(71) Applicants (for all designated States except US):
BIOPROJET [FR/FR]; 30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris (FR). **SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LTD** [IN/IN]; 17/B, Mahal Industrial Estate Mahakali Caves Road Andheri (E), Mumbai 400093 (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CAPET, Marc** [FR/FR]; Les Petites Rivières, F-35520 Melesse (FR). **BERREBI-BERTRAND, Isabelle** [FR/FR]; 11 rue de Vergéal, F-35740 Pace (FR). **ROBERT, Philippe** [FR/FR]; 9 chemin de la Reine Iseult, F-35740 Pace (FR). **SCHWARTZ, Jean-Charles** [FR/FR]; 9 villa Seurat, F-75014 Paris (FR). **LECOMTE, Jeanne-Marie** [FR/FR]; 30 rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris (FR). **THEN-NATI, Rajamannar** [IN/IN]; G-114, G Tower, Avishkar

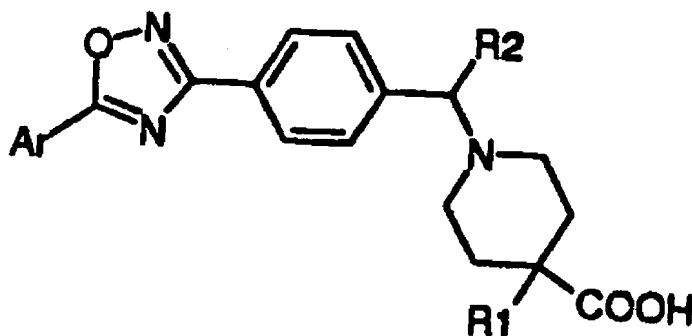
Complex Old Padra Road, Vadodara 390015 (IN). **PAL, Ranjan, Kumar** [IN/IN]; B-38, Gangotri Residency, Nr Narayan Garden 30 Mtr. Road Opp. Yash Complex Gotri, Vadodara 390023 (IN). **SAMANTA, Biswajit** [IN/IN]; 104, Akhand Sagar Appt. Nr. PF Off Akota, Vadodara 390020 (IN). **PILLAI, Muthukumaran, Natarajan** [IN/IN]; C/106, Shantivan Society, Part II, New Sama Road Near Abhilasha Char Rasta, Vadodara 390008 (IN). **DESAI, Japan, Nitinkumar** [IN/IN]; 25, Vrundavan Housing Scheme Ayurvedic College Road O/S Panigate, Vadodara 390019 (IN). **RANA, Dijixa, Chandubhai** [IN/IN]; 9, Taxashila Society Zaver Nagar Waghodia Road, Vadodara 390019 (IN). **PRAJAPATI, Kaushik, Dhanjubhai** [IN/IN]; Post. Navetha Dist. Bharuch, Pin. 392012 (IN). **PATHAK, Sandeep, Pankajbhai** [IN/IN]; 21-D Sahyog Soc. B/H Swati Soc. New Sama Road, Vadodara 390008 (IN). **PANCHAL, Bhavesh, M.** [IN/IN]; 20, Gokul Park Opp. APC., B/H Govardhan Society, V V Nagar 388 120 (IN). **ARADHYE, Jayraj, D.** [IN/IN]; E-58, AYodhyanagar Society V I P Road, Karelibaug, Vadodara 390018 (IN).

(74) Agents: **JACOBSON, Claude** et al.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75009 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL PIPERIDINYL MONOCARBOXYLIC ACIDS AS S1P1 RECEPTOR AGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds acting as agonists at S1P (sphingosine-1-phosphate) receptors, compositions containing these compounds, use of these compounds in medicine and their process of preparation.

WO 2012/140020 A1

WO 2012/140020 A1

SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*

**NUEVOS ACIDOS PIPERIDINIL-MONOCARBOXILICOS COMO AGONISTAS DEL
RECEPTOR DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO-1 (S1P1)**

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como agonistas en los receptores de S1P (siglas para esfingosina-1-fosfato), a composiciones que contienen estos compuestos, al uso de estos compuestos en medicina y a su proceso de preparación.

Antecedentes de la Invención

S1P es un metabolito esfingolípido bioactivo que está comprendido íntimamente en la mediación de varias respuestas inmunológicas por sus acciones en los receptores de S1P. El receptor de S1P, originalmente llamado receptor del gen de diferenciación endotelial (EDG, por sus siglas en inglés), es una familia de cinco receptores relacionados acoplados a proteína G, específicamente S1P1/EDG1, S1P2/EDG5, S1P3/EDG3, S1P4/EDG6 y S1P5/EDG8. Estos compuestos tienen amplia distribución celular y tisular y están bien conservados en la especie humana y especies de roedor.

S1P se almacena y libera de plaquetas en su activación, pero también se puede sintetizar por una amplia variedad de tipos celulares en respuesta a estímulos extracelulares tal como factores de crecimiento y citocinas. Está comprendido en varias funciones celulares que incluyen crecimiento, diferenciación, migración y apoptosis celular y de esta manera puede tener un papel importante en estados de enfermedades patofisiológicas tal como aterosclerosis y cáncer. S1P ejerce estos efectos celulares diversos dependiendo de la expresión de los subtipos de receptores

específicos de S1P y su acoplamiento a estos receptores.

El receptor EDG1 fue el primer receptor de S1P identificado que se aisló inicialmente como un GPCR huérfano (receptor acoplado a proteína G) en células endoteliales humanas, y se mostró posteriormente que codifica para un receptor S1P de alta afinidad. La expresión de EDG1 es penetrante, incluyendo bazo, cerebro, corazón, pulmón, tejidos adiposos, hígado, timo, riñón y músculo esquelético. EDG5 se aisló primero como un gen de GPCR huérfano de los sistemas nervioso y cardiovascular de rata. Su expresión es extendida; está presente en corazón, pulmón, timo, cerebro, hígado, riñón, bazo, tejidos adiposos en ratón adulto, y en pulmón, corazón, estómago, intestino y glándulas suprarrenales en ratas. EDG3 se aisló como un gen de GPCR huérfano por clonación a base de PCR degenerativa de una biblioteca de ADN genómicos humano. Igual que EDG5, EDG3 es un receptor de S1P de alta afinidad. La expresión de EDG3 es extendida; está presente en el bazo, corazón, pulmón, timo, riñón, testículos, cerebro y músculo esquelético en ratones adultos, y en humanos, en el corazón, placenta, riñón, hígado, páncreas, músculo esquelético, pulmón y cerebro. Diferente de los receptores EDG1, EDG5 y EDG3, la expresión de EDG6 se restringe en humanos y ratón a nódulo linfático, bazo, pulmón y timo. Este patrón de expresión sugiere papeles potenciales de EDG6 en el sistema inmunitario. Aún se desconocen los papeles y funciones in vivo de EDG6. En el cerebro de rata, EDG8 se expresa predominantemente en tractos de materia blanca y en células de linaje oligodendrocito, sugiriendo sus papeles potenciales en la maduración y mielinación de oligodendrocitos. No se han encontrado los

papeles fisiológicos para EDG8 en la literatura publicada.

Las respuestas mediadas por el receptor EDG1 juegan un papel esencial en la modulación del tráfico celular entre el sistema linfático y la sangre. Los agonistas del receptor EDG1 provocan secuestro de linfocitos en órganos linfoides secundarios que se asocia con inmunosupresión clínicamente útil. La inmunosupresión es deseable para prevenir y/o tratar rechazo después de trasplante de órganos, tejido o células y en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios. Se ha mostrado que los agentes que actúan como inmunosupresores son útiles en una variedad de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios tal como rechazo de trasplante, rechazo de injerto de tejido, trastornos inmunitarios, trastornos autoinmunitarios, uveítis autoinmunitaria, isquemia, artritis reumatoide, polinosis, esclerosis múltiple, sepsis, enfermedad de intestino inflamatorio, asma, diabetes mellitus, aterosclerosis, lupus eritematoso, miocarditis, falla de múltiples órganos, glomerulonefritis, dermatitis atópica, leucemias linfocíticas, linfomas, enfermedad de Alzheimer, neumonía, psoriasis así como trastornos relacionados a integridad vascular deteriorada, cánceres, angiogénesis desregulada o neoangiogénesis excesiva.

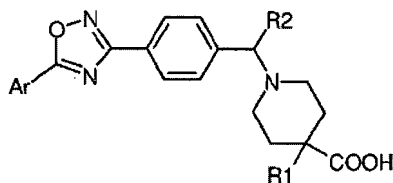
Recientemente, FTY720 (Fingolimod), un agonista del receptor EDG1 se ha aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con una forma de recaída de esclerosis múltiple. Sin embargo, hay ciertos estudios que reportan que FTY720 tiene un efecto adverso de bradicardia asintomática, que se reporta que es debido al agonismo no selectivo en el receptor EDG3 (*Bioorg. & Med. Chem. Lett*, 2004, 14, 3501).

De esta manera, existe un interés continuo en

desarrollar agonistas de los receptores S1P que muestren selectividad de receptor en el receptor EDG1, específicamente, compuestos que muestren baja actividad relativa en el receptor EDG3 expresado en tejidos cardíacos (Hale et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, (2004), 3501 - 3505). Se han descrito varios agonistas de EDG1 en las referencias de la técnica anterior. Por ejemplo, la WO2003105771 asignada a Merck describe agonistas de EDG1, que fueron compuestos de oxadiazol sustituidos por grupo arilo en las posiciones 3 y 5. Todos los compuestos descritos en esta especificación son ya sea ácidos azetidínil o pirrolidínil-carboxílicos. La WO2007132307, asignada a Pfizer, describe compuestos agonistas del receptor EDG1 que tienen un anillo de oxadiazol sustituido en la posición 3 y 5 por grupo arilo. Todos los compuestos descritos en esta solicitud fueron ácidos aminocicloalquil-carboxílicos, más específicamente aminociclobutanos sustituidos por un grupo de ácido carboxílico. La WO2008152149 se refiere a ácidos dicarboxílicos como agonistas de EDG1.

Descripción Detallada de la Invención

La presente se refiere a ciertos ácidos piperidina-monocarboxílicos novedosos que son efectivos como agonistas de los receptores S1P1 humanos. La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde:

Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido por

uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, -O-alquilo, arilo en donde el alquilo, cicloalquilo, -O-alquilo, arilo puede estar adicionalmente sustituido con halógeno, OH, O-alquilo, CN, NH₂, NH-alquilo, Na-alquilo₂, alquilo; R1 representa -X-(Y)_n, donde

-X- se selecciona de -alquil-, -alquenil-, -alquinil-, -aril-, -alquilaril-,

cada Y, idéntico o diferente se selecciona de H, OH, halógeno, -O-alquilo, -O-alquilarilo, -O-alquil-O-alquilo, -O-arilo, heteroarilo, -O-aril(O-alquilo), -O-cicloalquilo, -cicloalquilo, heterociclilo;

n es 1 a 3;

R2 se selecciona de H, alquilo;

o uno de sus isómeros, sales o ésteres del mismo.

En una modalidad preferida, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en donde Ar es un grupo fenilo, más preferentemente Ar es un fenilo disustituido en donde los sustituyentes son como se definen anteriormente para la fórmula (I).

A menos que se especifique de otro modo, los términos usados anteriormente o posteriormente tienen el significado atribuido a los mismos a continuación:

"Halo", "hal" o "halógeno" se refiere a átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo" representa un grupo de hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique de otro modo. Los grupos alquilo preferido tienen de 1 a 12 átomos de carbono, más preferentemente tienen de 1 a 8 átomos

de carbono en la cadena, más preferentemente tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. En una modalidad particularmente preferida, el grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, iso-butilo, n-butilo, ter-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, octilo, nonilo, decilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo mono- o poli-cíclico no aromático de 3 a 10 átomos de carbono. De manera más preferente el grupo alquilo tiene de 4 a 10 átomos de carbono, de manera más preferente 4 a 8 átomos de carbono y manera mucho más preferentemente tiene de 4 a 6 átomos de carbono. El cicloalquilo monocíclico de ejemplo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. El cicloalquilo multicíclico de ejemplo incluye 1-decalina, norbornilo, adamant-(1- o 2-)ilo.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono. De manera más preferente arilo se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo de ejemplo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo, bifenilo. De manera más preferente, el grupo arilo es fenilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique de otro modo. Los grupos alquenilo preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; de manera más preferente de

aproximadamente 2 a 8 átomos de carbono en la cadena y de manera mucho más preferentemente tienen de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, iso-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique de otro modo. Los grupos alquinilo preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; de manera más preferente tiene de 2 a 8 átomos de carbono en la cadena, de manera mucho más preferentemente tienen de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metil-1-butinilo, n-pentinilo, 4,4-dimetil-2-pentinilo, heptinilo, octinilo y decinilo.

"Arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Los términos "alquilo" y "arilo" son como se definen anteriormente.

"-O-arilalquilo" se refiere a un grupo en donde -O se une a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Los términos "alquilo" y "arilo" son como se define anteriormente. Los grupos "O-arilalquilo" de ejemplo incluyen -O-CH₂-Fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo mono-, bi- o multi-cíclico, aromático, de 5 a 14, preferentemente de 5 a 10 miembros en donde al menos un miembro del anillo es un heteroátomo tal como N, O, S. Los

ejemplos incluyen pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, purinilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, furanilo, benzofuranilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, triazoilo, tetrazolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, carbazolilo, benzimidazolilo, isoxazolilo.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" se refieren a anillos mono-, bi- o multicíclicos, de 3 a 14, preferentemente de 5 a 10 miembros, saturados o parcialmente insaturados, no aromáticos en donde un miembro del anillo es un heteroátomo, tal como N, O, S. Típicamente, los heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio y fósforo, los heteroátomos preferibles son oxígeno, nitrógeno y azufre. Los heterociclos adecuados también se describen en el Handbook of Chemistry and Physics, 76ava Edición, CRC Press, Inc., 1995-1996, páginas 2-25 a 2-26, la descripción de lo cual se incorpora en la presente como referencia. El heterociclo no aromático preferido incluye, pero no se limita a oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, imidazolidinilo, piranilo. Los heterociclos saturados preferidos se eligen de tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, imidazolidinilo, de manera más preferente tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo.

"Alquilo", "cicloalquilo", "alquenilo", "alquinilo", "arilo", etc... también se refieren a los correspondientes "alquilenos", "cicloalquilenos",

"alquenileno", "alquinileno", "arileno" divalentes, etc., que se forman por la remoción de dos grupos hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención poseen un grupo ácido y un grupo básico que pueden formar las sales correspondientes. De esta manera, la presente invención incluye sales de compuestos de la fórmula (I). Las sales pueden ser preferentemente sales farmacéuticamente aceptables. El grupo ácido puede formar sales con bases. La base puede ser una base de amina orgánica, por ejemplo, trimetilamina, ter-butilamina, trometamina, meglumina, epolamina, etc. El grupo ácido también puede formar sales con bases inorgánicas tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. El grupo básico puede formar sales con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico, etc. y ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido glucorónico, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, etc. Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de amonio cuaternario y sales con aminoácidos tal como arginina, lisina, etc. La lista de sales adecuadas se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418 and P.H. Stahl, C.G. Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical salts - Properties, Selection and Use*, Wiley-VCH, 2002, las descripciones de los cuales se incorpora de este modo como referencia.

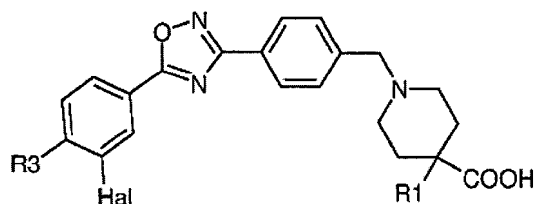
Como se usa en la presente, el término "paciente"

se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, de manera preferente un humano o un niño humano, que está afligido con, o tiene el potencial de ser afligido con una o más enfermedades y condiciones descritas en la presente.

Como se usa en la presente, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva en la reducción, eliminación, tratamiento o control de los síntomas de las enfermedades y condiciones descritas en la presente. El término "control" se propone para que se refiera a todos los procesos en donde puede haber una desaceleración, interrupción, detención o paro del progreso de las enfermedades y condiciones descritas en la presente, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y condición, y se propone que incluya tratamiento profiláctico y uso crónico.

Como se usa en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, formas de dosis que son adecuados, dentro del alcance del juicio médico razonable, para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problema en proporción con una relación razonable de beneficio/riesgo.

Una modalidad preferida del compuesto de la fórmula (I) se representa por un compuesto de la fórmula (II):



(II)

o uno de sus isómeros, sales o ésteres del mismo en donde:

R1 se selecciona como en la fórmula (I); y/o

R3 se selecciona de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₁₋₆alquilo, arilo; de manera más preferente R3 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, isopropoxi, fenilo. De manera más preferente R3 se selecciona de fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo; y/o

Hal representa un halógeno, tal como F, Cl, Br, I.

Otra modalidad preferida de la presente invención se refiere un compuesto de la fórmula (II) en donde R1 se selecciona de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₄ alquenil, C₂₋₄ alquinilo, arilo y arilalquilo cada uno que está opcionalmente sustituido por uno o más de OH, halógeno, -O-alquilo, -O-arilalquilo, -O-alquilalquilo, O-arilo, heteroarilo, -O-arilo(O-alquilo), -O-cicloalquilo, -cicloalquilo, heterociclilo.

De manera más preferente R1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, vinilo, alilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, etoxietoxietilo, fenilo, bencilo, benciloximetilo,

benciloxietilo, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(o-F)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(m-F)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(p-F)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(o-OMe)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(m-OMe)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(p-OMe)]}$, metoxibutilo, metoxietoximetilo, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(o,o-F}_2\text{)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(m-CF}_3\text{)]}$, $-\text{CH}_2\text{-furilo}$, $-\text{CH}_2\text{-piridilo}$, (2-metoxi-fenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo, ciclopentiloximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilmetilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo.

De manera aún más preferente, R1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, hidroximetilo, metoximetilo, alilo, metoxietoximetilo, fenilo, bencilo, benciloximetilo, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(o-F)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(p-F)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(o-OMe)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(p-OMe)]}$, metoxibutilo, metoxietoximetilo, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(o,o-F}_2\text{)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(m-CF}_3\text{)]}$, $-\text{CH}_2\text{-furilo}$, $-\text{CH}_2\text{-piridilo}$, (2-metoxi-fenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo, ciclopentiloximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilmetilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo.

en donde, p-F, o-F, p-OMe y o-OMe significa para-fluoro, orto-fluoro, para-metoxi y orto-metoxi respectivamente.

De manera más preferente, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o (II) anterior, en donde:

R1 se selecciona de $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{O-CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH=CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{O-CH}_2-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(p-F)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(o-F)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(p-OMe)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(o-OMe)]}$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$, metoxibutilo, metoxietoximetilo, metoxietoxietilo, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-Ph}$, $-\text{CH(CH}_3\text{)}_2$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(o,o-F}_2\text{)]}$, $-\text{CH}_2-\text{[Ph(m-CF}_3\text{)]}$, $-\text{CH}_2\text{-furilo}$, $-\text{CH}_2\text{-piridilo}$, (2-metoxi-fenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo,

ciclopentilooximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilometilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo; y/o

R3 se selecciona de fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo, isopropoxi; en donde, p-F, o-F, p-OMe y o-OMe significa para-fluoro, orto-fluoro, para-metoxi y orto-metoxi respectivamente.

De manera aún más preferente, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o (II), en donde

cuando R1 es $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{p-F})]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{o-F})]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{p-OMe})]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{o-OMe})]$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, metoxibutilo, metoxietoximetilo, metoxietoxietilo, isopropoximetilo, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{o,o-F}_2)]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{m-CF}_3)]$, $-\text{CH}_2$ -furilo, $-\text{CH}_2$ -piridilo, (2-metoxifenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo, ciclopentilooximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilometilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo,

entonces R3 es isobutilo;

cuando R1 es $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{n-C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -piridilo, $\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{OMe})]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{F})]$, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$ entonces R3 es $-\text{Ph}$;

cuando R1 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{OMe})]$, entonces R3 es $-\text{ciclohexilo}$;

cuando R1 es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ entonces R3 es ciclopentilo;

cuando R1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ entonces R3 es isopropoxi.

Los siguientes son ejemplos de algunos de los

compuestos representativos de la invención. Estos ejemplos son para propósitos de ilustración únicamente y no se deben considerar como que limiten la invención.

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilopiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-etilpiperidina-4-carboxílico

ácido 4-alilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-propilopiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-

[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 4-alilo-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-propilopiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2-metoxietoximetilo)piperidina-4-carboxílico

ácido 4-Benciloximetilo-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}piperidina-4-carboxílico

ácido 4-Benciloximetilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-fenilopiperidina-4-carboxílico

ácido 4-Bencilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2-fluoro-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxi-bencil)-

piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenilo)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2-metoxi-bencil)-

piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-etilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(4-Isobutilo-fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxi-butilo)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetilo)piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2,6-difluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutilo-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-trifluorometil-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-

[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-furan-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(4-ter-butil-3-cloro-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-metilo-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-etoximetil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

ácido 4-alilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-

carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-fluoro-bencilo)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

ácido 4-Bencilo-1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-
[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilo-fenil)-
[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-
piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetil-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoximetil-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-

oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentilooximetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilometil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperidina-4-carboxílico

o sus isómeros, sales o ésteres de los mismos.

Los compuestos más preferibles de la invención incluyen lo siguiente:

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

sal de sodio del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

sal de arginina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

sal de potasio de 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico,

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-etilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-alilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-propilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-(2-metoxietoximetilo)piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-

isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-
hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

sal ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-
isobutilofenilo)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-
metoximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-alil-1-{4-[5-(2-
clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-
bencil}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-
Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-
propilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-
Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-
metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-benciloximetilo-
1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-
bencilo}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Benciloximetilo-
1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-
bencilo}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-
Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-
hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-
isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-
fenilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Bencil-1-{4-
[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-
piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-

Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4- (4-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxi-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etilopiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-butyl)-piperidina-4-carboxílico

sal de potasio del ácido de 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina amino 1-{4-[5-(3-Cloro-4-

isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2,6-difluoro-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-isopropilo-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(3-trifluoro metilo-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-furan-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-4-ilmetilo-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-ter-

Butilo-3-cloro-fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-etoximetil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Bencilo-1-{4-[5-

(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-
piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilo-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilo-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoximetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentiloximetiopiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilometil-piperidina-4-carboxílico o uno de sus isómeros.

De acuerdo a un objeto adicional, la presente invención también se refiere al proceso de preparación del compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos y procesos de la presente invención se pueden preparar y realizar de varias maneras bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos se pueden sintetizar por aplicación o adaptación de los métodos descritos más adelante, o variaciones de estos como se aprecia por el experto en la técnica. Las modificaciones y sustituciones apropiadas serán fácilmente evidentes y bien conocidas o fácilmente obtenibles de la literatura científica para aquellos expertos en la técnica.

En particular, estos métodos se pueden encontrar en R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. De esta manera, se proponen todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o forma isomérica específica. Es bien conocido en la técnica como preparar y aislar estas formas ópticamente activas. Por ejemplo, se pueden separar las mezclas de estereoisómeros por técnicas normales que incluyen, pero no se limitan a, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación preferencial de sal, recristalización y similares, o por síntesis quiral ya sea de materias primas quirales o por síntesis deliberada de centros quirales objetivo.

Los compuestos de la presente invención se pueden

preparar por una variedad de rutas de síntesis. Los reactivos y materiales de inicio están comercialmente disponibles o se sintetizan fácilmente por técnicas bien conocidas por un experto en la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indiquen de otro modo, son como se definen anteriormente.

En las reacciones descritas más adelante en la presente, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde estos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica normal, ver por ejemplo T.W. Greene y P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie en *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Se pueden llevar a cabo algunas reacciones en la presencia de una base. No hay restricción particular de la naturaleza de la base que se va a usar en esta reacción y se puede usar igualmente aquí cualquier base convencionalmente usada en reacciones de este tipo con la condición que no tenga efecto adverso en otras partes de la molécula. Los ejemplos de bases adecuadas incluye: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquil-litio, tal como metil-litio butil-litio; y alcóxidos de metales alcalinos, tal como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

Usualmente, se llevan a cabo reacciones en un solvente adecuado. Se puede usar una variedad de solventes, con la condición que no tengan efecto adverso en la reacción

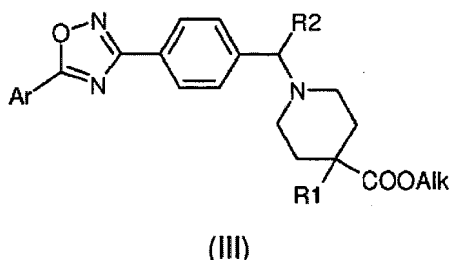
o en los reactivos comprendidos. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen: hidrocarburos, que pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tal como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas, tal como dimetil-formamida; alcoholes tal como etanol y metanol y éteres, tal como éter dietílico y tetrahidrofurano.

Las reacciones pueden tomar lugar sobre un intervalo amplio de temperaturas. En general, se encuentra conveniente lleva a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 150°C (de manera más preferente de aproximadamente temperatura ambiente a 100°C). El tiempo requerido para la reacción también puede variar de forma amplia, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y en la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, con la condición de que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferidas resumidas anteriormente, usualmente será suficiente un período de 3 horas a 20 horas.

El compuesto preparado de esta manera se puede recuperar de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos se pueden recuperar al destilar el solvente de la mezcla de reacción, o si es necesario después de destilar el solvente de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido por extracción con un solvente orgánico inmiscible en agua y destilación del solvente del extracto. Adicionalmente, el producto se puede purificar adicionalmente, si se desea, por varias técnicas bien conocidas, tal como recristalización, re-precipitación o las varias técnicas cromatográficas, notablemente cromatografía en columna o cromatografía preparativa en capa delgada.

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden preparar de los procesos descritos más adelante. Los compuestos intermediarios usados en los procesos están ya sea comercialmente disponibles o se pueden sintetizar a partir de procesos y materias primas bien conocidas. El proceso para preparar los compuestos de la presente invención es evidente o se puede obtener fácilmente de referencias de la técnica anterior, por ejemplo, WO2003/105771, WO2008152149.

De acuerdo a una primera modalidad, el proceso de preparación de un compuesto de la fórmula (I) comprende saponificar un compuesto de la fórmula (III):



donde Ar, R2, R1 son como se definen en la fórmula (I) y Alk representa un grupo alquilo, opcionalmente seguido por la formación de la sal de adición, deseada.

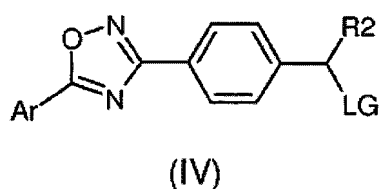
La reacción de saponificación se lleva a cabo en general en la presencia de una base mineral tal como NaOH, KOH o sus mezclas, preferentemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

La sal de adición se obtiene en general al hacer reaccionar el ácido formado con una base que corresponde a la sal de adición deseada. La base adicionada puede ser orgánica incluyendo aminas, tal como ter-butilamina, o bases inorgánicas tal como NaOH, KOH, etc.

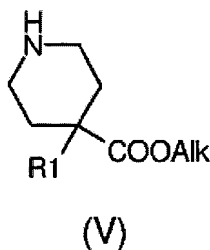
Después de la adición de la base, el compuesto de la fórmula (I) está en general en la forma de la sal de carboxilato, donde el contraión es el catión que resulta de la adición de un protón a la base.

La forma ácida del compuesto de la fórmula (I) se puede recuperar de su sal de adición de base al acidificar la sal.

El compuesto de la fórmula (III) se puede obtener al acoplar un compuesto de la (IV):



Con un compuesto correspondiente de la fórmula (V):



donde Ar, R2, R1 son como se definen en la fórmula (I), Alk se define como en la fórmula (III) y LG es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, de manera preferente Cl o el grupo mesilato (O-SO₂-CH₃).

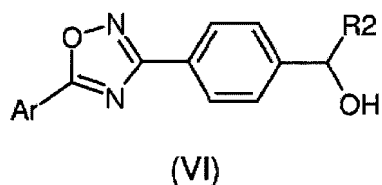
Esta reacción se lleva a cabo en general en la presencia de una base. Donde LG es un átomo de halógeno, la base puede ser carbonato de potasio para neutralizar el ácido formado.

Cuando LG es mesilato, la base puede ser orgánica, preferentemente N,N-diisopropiletilamina, trietilamina o inorgánica, preferentemente carbonato de potasio, cesio o

sodio.

De manera preferente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

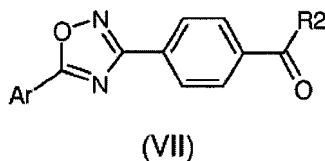
El compuesto de la fórmula (IV) en donde LG es un haluro o mesilato, se puede obtener al convertir un compuesto de la fórmula (VI):



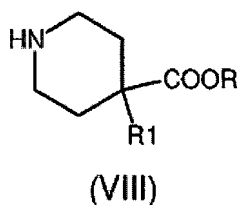
donde Ar y R2 se definen como en la fórmula (I) en el haluro o mesilato deseado.

La reacción de sustitución se puede llevar a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con agentes de halogenación usuales tal como halogenuro de tionilo, hidrohalogenuro ácido H-Hal, trihalogenuro de fósforo, etc., de manera preferente cloruro de tionilo. De manera alternativa, el derivado de mesilato se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto (VI) con cloruro de mesilo, en la presencia de una base tal como una amina terciaria, y en particular trietilamina y una base inorgánica tal como carbonato, carbonato ácido.

De acuerdo a una segunda modalidad, el compuesto de la fórmula (I) se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VII):



con un compuesto de la fórmula (VIII):

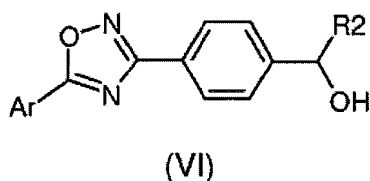


donde Ar, R2, R1 se definen como en la fórmula (I) y R puede ser H o alquilo, opcionalmente seguido por formar la sal de adición deseada.

Esta reacción se lleva a cabo en general en un medio ácido (tal como en la presencia de ácido acético), seguido por la adición de un agente reductor al como cianoborohidruro de sodio.

Si se desea una sal de adición de base del compuesto de la fórmula (I), esta reacción se puede seguir por la adición de una base, como se analiza anteriormente.

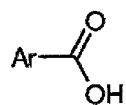
El compuesto de la fórmula (VII) se puede obtener al oxidar un compuesto de la fórmula (VI):



donde Ar y R2 se definen como en la fórmula (I). Esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones conocidas usadas en general para oxidar alcohol primario o secundario, como pueda ser el caso. En particular, esta reacción se puede llevar a cabo en la presencia de clorocromato de piridinio (PCC).

El compuesto de la fórmula (VI) usado en ambas modalidades anteriores se puede obtener al

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX):



(IX)

donde Ar se define como la fórmula (I)

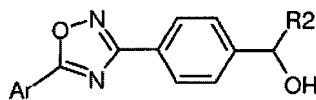
con N-hidroxi-4-hidroximetilbenzamidina, opcionalmente en la presencia de uno o más agentes activadores y/o acopladores, tal como N,N-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) y monohidrato de N-hidroxibenzotriazol (HOBt), para formar un conjunto de la fórmula (VI) donde R₂ es H, y opcionalmente seguido cuando un compuesto (VI) donde R₂ es alquilo se desea, al

(b) oxidar el compuesto de la fórmula (VI) (en donde R² es H) seguido por su reacción con haluro de alquilmagnesio.

El proceso de la invención también puede incluir el paso adicional de aislar los compuestos obtenidos.

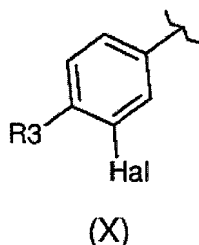
Los compuestos de las fórmulas (IX), (VII), (VIII), (V) y N-hidroxi-4-hidroximetilbenzamidina están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar al aplicar o adaptar procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (VI):



(VI)

en donde Ar y R2 se definen como en la fórmula (II), donde R2 se selecciona de H, alquilo y Ar representa un grupo de la fórmula:



en donde Hal representa un átomo de Cl y R3 se selecciona de halógeno, arilo, cicloalquilo, alquilo son nuevos y son otro objeto de la presente invención.

En particular, en la fórmula (X) R3 se selecciona de cicloalquilo tal como ciclohexilo o ciclopentilo; alquilo tal como iso-butilo; o arilo tal como fenilo.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida por métodos químicos convencionales. En general, estas sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas de ácido base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos y estos métodos están dentro del nivel de una persona experta en la técnica.

La presente invención también se refiere a los isómeros de los compuestos de la fórmula (I). Los isómeros se pueden preparar por la separación de los compuestos racémicos correspondientes por métodos bien conocidos en la técnica.

La presente invención también incluye ésteres del compuesto de la fórmula (I). Estos se pueden preparar por métodos bien conocidos por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, los ésteres se pueden preparar por la reacción de un ácido con alcohol del éster deseado. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) con un grupo -COOH se pueden hacer reaccionar con metanol para formar éster metílico del

compuesto de la fórmula (I). De manera similar, se pueden preparar ésteres etílicos, propílicos, isobutílicos y otros.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento y/o prevención de condiciones asociadas con el receptor S1P1/EDG1 o donde se desee una disminución de los linfocitos que circulan en la sangre, que incluye enfermedades y condiciones inmuno-mediadas o enfermedades y condiciones inflamatorias.

Los compuestos de la presente invención son adecuados como agentes inmunosupresores/inmunodepresores. Estos compuestos son adecuados para el tratamiento y/o prevención de rechazo de trasplante, rechazo de injerto de tejido, trastornos inmunitarios, enfermedades autoinmunitarias, uveítis autoinmunitaria, isquemia, condiciones inflamatorias y condiciones inflamatorias crónicas que incluyen artritis reumatoide, asma, polinosis, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, miocarditis, dermatitis atópica, leucemias linfocíticas, linfomas, sepsis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, enfermedades inflamatorias del intestino, diabetes mellitus, glomerulonefritis, aterosclerosis, falla de múltiples órganos, neumonía, isquemia, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección asociada con inflamación, inflamación viral, hepatitis, bronquitis crónica, enfermedad granulomatosa, así como trastornos relacionados a integridad vascular deteriorada, cáncer u otros trastornos. Los compuestos de la presente invención en general son agonistas selectivos del receptor EDG1 con muy baja afinidad para el receptor EDG3. El agonismo selectivo de EDG1 con respecto a EDG3 es deseable en vista de la bradicardia provocada por el

agonismo no selectivo en el receptor EDG3. También, los compuestos de la invención tienen poca afinidad para el canal hERG debido a lo cual exhiben un mejor perfil de efectos secundarios.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros inmunomoduladores o inmunosupresores incluyendo esteroides adrenocorticales, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, inhibidores de calcineurina, anticuerpos bloqueadores del receptor IL-2, anticuerpos agotadores de células T, anti-TNF, micofenolato, inhibidores de mTOR. Estas combinaciones son otro objeto de la presente invención.

Un intervalo típico de dosis para el uso de acuerdo con la invención puede ser de 1 $\mu\text{g kg}$ a 0.1 g/kg de peso corporal por día; un intervalo preferido de dosis puede ser de 3 $\mu\text{g kg}$ a 1 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos más potentes aún se pueden administrar solo dos o tres veces por semana a las dosis típicas de 10 a 100 $\mu\text{g/kg}$. Las dosis diarias para adultos humanos incluyen 0.1 a 10 mg que se puede optimizar.

La dosis del fármaco que se va a administrar depende de variables tal como el tipo y grado de progreso de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficiencia biológica relativa del compuesto seleccionado, y la formulación de compuesto, excipiente y su ruta de administración.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una preparación farmacéuticamente aceptable, al mezclar con un portador, excipiente o un diluyente, en particular para uso oral o parenteral. Ciertos compuestos

preferidos presentan buena biodisponibilidad oral y de esta manera son muy adecuados para preparar formulaciones para uso oral. Estas preparaciones pueden estar en la forma de tabletas, cápsulas o parenterales. Un portador sólido pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, agentes de relleno, agentes deslizantes, ayudas para compresión, aglutinantes o agentes desintegradores de tableta; también pueden ser un material encapsulante. Los portadores líquidos pueden incluir agua, un solvente orgánico, una mezcla de tanto aceites como grasas farmacéuticamente aceptables. Las composiciones se pueden administrar convenientemente en la forma de dosis unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Los agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles se pueden incluir como parte de la composición.

Las tabletas, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos y similares pueden contener uno o más de cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar; un aglutinante tal como celulosa microcristalina, o goma de tragacanto; un diluyente tal como almidón o lactosa; un desintegrante tal como almidón y derivados de celulosa; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta o salicilato de metilo. Las

cápsulas pueden estar en la forma de una cápsula dura o una cápsula blanda, que se hacen en general de mezclas de gelatina opcionalmente mezcladas con plastificantes, así como una cápsula de gelatina. Además, las formas unitarias de dosis pueden contener varios materiales diferentes que modifican la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, revestimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos. Otras formas de dosis oral tal como jarabes o elixires, pueden contener agentes edulcorantes, conservadores, tintes, colorantes y saborizantes. Además, los compuestos activos se pueden incorporar en preparaciones y formulaciones de disolución rápida, de liberación modificada o de liberación sostenida, y en donde estas formulaciones de liberación sostenida son preferentemente bi-modales.

Las formulaciones preferidas incluyen composiciones farmacéuticas en las cuales se formula un compuesto de la presente invención para administración oral o parenteral, o de manera más preferente aquellas en las cuales un compuesto de la presente invención se formula como una tableta. Las tabletas preferidas contienen lactosa, almidón de maíz, salicilato de magnesio, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, o talco en cualquiera combinación. También es un aspecto de la presente descripción que un compuesto de la presente invención se puede incorporar en un producto alimenticio o en un líquido.

Las preparaciones líquidas para administración incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Las composiciones líquidas también pueden incluir aglutinantes, amortiguadores, conservadores, agentes queladores, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes y

similares. Los solventes no acuosos incluyen alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, copolímeros de acrilato, aceites vegetales tal como aceite de oliva, y ésteres orgánicos tal como oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, hidrogeles, medios amortiguados y solución salina. En particular, el polímero de láctido biodegradable biocompatible, el copolímero de láctido/glicólido o los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno pueden ser excipientes útiles para controlar la liberación de los compuestos activos. Los vehículos intravenosos pueden incluir reabastecedores de nutrientes y fluidos, reabastecedores de electrolitos, tal como aquellos a base de dextrosa de Ringer y similares. Otros sistemas de distribución parenteral potencialmente útiles para estos compuestos activos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas implantables de infusión y liposomas.

Los modos alternativos de administración incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tal como polvo seco, aerosol o gotas. Puede ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilen-9-lauril-éter, glicocoato y desoxicolato, o soluciones aceitosas para administración en la forma de gotas nasales o como un gel que se va aplicar de manera intranasal. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, pastillas o grageas y también pueden incluir una base saborizada tal como sacarosa o goma de acacia, y otros excipientes tal como glicolato. Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferentemente como supositorios de dosis unitaria, con un portador base sólido, tal como manteca

de cacao y pueden incluir un salicilato. Las formulaciones para aplicación tópica a la piel toman preferentemente a la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, gel, aerosol, aspersión o aceite. Los portadores que se pueden usar incluyen jalea de petróleo, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes o sus combinaciones. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas amortiguadas, disueltas y/o dispersadas en un polímero o en un adhesivo.

Las administraciones alternativas incluyen también soluciones, ungüentos u otras formulaciones aceptables para administración ocular.

De acuerdo a un aspecto particular, el compuesto de la invención se puede administrar por la ruta cutánea, ocular o por inhalación como se analiza anteriormente. Estas formulaciones son particularmente ventajosas puesto que aseguran un tratamiento local, sin linfopenia asociada que puede presentarse con rutas de administración sistémica.

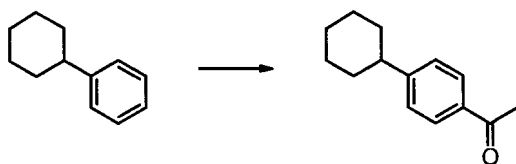
Otras características de la invención llegarán a ser evidentes en el transcurso de la siguiente descripción de las modalidades de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se propone que limite la misma.

Las características de la invención, mencionadas anteriormente, se dan para ilustración de la invención y no se proponen que sean limitantes de las mismas.

Preparación de Compuestos Intermediarios

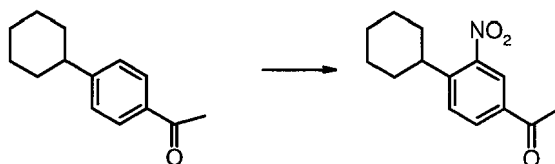
I) Preparación de ácido 3-cloro-4-ciclohexilbenzoico

Paso (a)



Se adiciona cloruro de aluminio anhidro (1.65 g, 0.012 mol) a una solución de ciclohexil benceno (1 g, 0.006 mol) y cloruro de acetilo (0.7 mL, 0.009 mol) en dicloroetano (10 mL) a -5°C a 0°C de temperatura. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 minutos y luego se trata con ácido clorhídrico 2N (7 mL). Se extrae con diclorometano (2x20 mL) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. Después de remover el solvente bajo presión reducida el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 7:93) para obtener 1-(4-ciclohexilfenil)etanona.

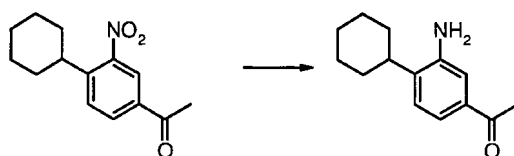
Paso (b)



Una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico (68-72 %) (1.7:6, 15 mL) se adiciona gota a gota a una solución fría de 1-(4-ciclohexilfenil)etanona (6 g, 0.03 mol) en ácido sulfúrico concentrado (15 mL) a $0-5^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se deja agitar a esta temperatura durante 30 minutos y luego se vierte en hielo triturado. Entonces se extrae con acetato de etilo (3x40 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 1:9) para producir 1-(4-ciclohexil-3-

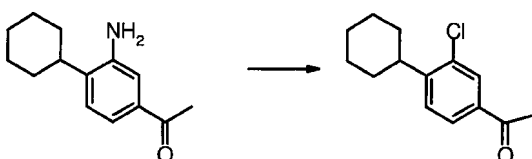
nitrofenil)etanona.

Paso (c)



Se adiciona dihidrato de cloruro estannoso (15.8 g, 0.07 mol) a una solución de 1-(4-ciclohexil-3-nitrofenil)etanona (5.8 g, 0.0235 mol) en ácido clorhídrico concentrado (35 mL) a 0-5°C. La mezcla de reacción se lleva lentamente a 60-65°C y se agita a esta temperatura durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3x100 mL). El pH se ajusta a 8.0 - 9.0 usando bicarbonato de sodio sólido. Después de lavar con agua (1x15 mL) la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para producir el producto crudo, que se purifica por cromatografía en columna (malla 230-400; acetato de etilo:n-hexano, 3:7) para dar 1-(3-amino-4-ciclohexil-fenil)etanona.

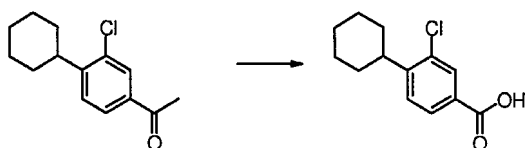
Paso (d)



Se adiciona una solución de nitrito de sodio (1.2 g, 0.017 mol) en agua desmineralizada (7 mL) a una solución de 1-(3-amino-4-ciclohexilfenil)etanona (3.4 g, 0.016 mol) en ácido clorhídrico concentrado (34 mL) a 0-5°C y se deja agitar durante 15 minutos a esta temperatura. Entonces se vierte en una suspensión espesa de cloruro cuproso (3.1 g, 0.03 mol) en agua desmineralizada (10 mL) a 60-65°C y se

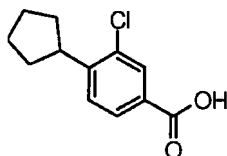
agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrae en acetato de etilo (2x30 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para obtener el producto crudo, que se purifica usando cromatografía en columna (malla 230-400; tolueno:n-hexano, 3:2) para producir 1-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)etanona.

Paso (e)



Una solución alcalina acuosa de permanganato de potasio (2.94 g, 0.0186 mol; en 22 mL de hidróxido de sodio acuoso al 12 %) se adiciona a la solución de 1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)etanona (2.2 g, 0.0093 mol) en dioxano (11 mL). La mezcla de reacción se agita a 80°C de temperatura durante 2 hrs. Entonces se filtra y el filtrado se lava con éter dietílico (2x10 mL). El pH de la capa acuosa se ajusta a 1-2 usando ácido clorhídrico 6N. Se extrae en acetato de etilo (3x15 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para obtener el producto crudo, que se purifica usando cromatografía en columna (malla 230-400; acetato de etilo:n-hexano, 1:3) para producir ácido 3-cloro-4-ciclohexilbenzoico.

II) Preparación de ácido 3-cloro-4-ciclopentilbenzoico

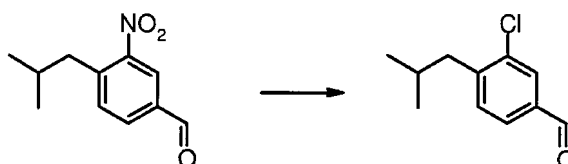


Este compuesto se prepara de la misma manera como se menciona para ácido 3-cloro-4-ciclohexilbenzoico (I).

III) Preparación de ácido 3-cloro-4-isobutilbenzoico

Paso (a)

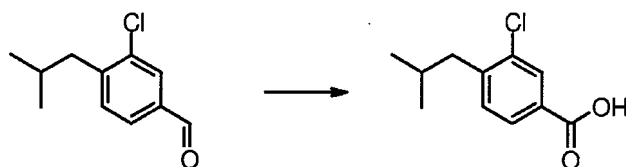
Se adiciona gota a gota 4-isobutil-benzaldehído (7 g, 0.0431 mol) a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico (68-72 %) (9:1, 60 mL) a 0-5°C. La mezcla de reacción se deja agitar a esta temperatura durante 2 hrs, luego se vierte en hielo triturado. Entonces se extrae con acetato de etilo (3x40 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 1:19) para producir 4-isobutil-3-nitrobenzaldehído.

Paso (b)

Se adiciona 4-isobutil-3-nitrobenzaldehído (3.3 g, 0.0159 mol) a una solución de cloruro estannoso (8.37 g, 0.0441 mol) en ácido clorhídrico concentrado (23 mL) a 0-5°C. La mezcla de reacción se lleva lentamente a 60-65°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría nuevamente a 0-5°C. Durante el enfriamiento se observa la formación de sólido que se rompe antes del procedimiento adicional. Se adiciona solución de nitrito de sodio (1.36 g, 0.0188 mol) en agua desmineralizada (3 mL) a la mezcla de reacción anterior a 0-5°C, se deja agitar durante 10 minutos a esta temperatura. Entonces se vierte en una suspensión espesa de cloruro cuproso (3.6 g,

0.0346 mol) en agua desmineralizada (5 mL) a 60-65°C y se agita durante 20 minutos. La mezcla de reacción se extrae en acetato de etilo (2x30 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y concentra para obtener el producto crudo, que se purifica usando cromatografía en columna (malla 230-400; tolueno:n-hexano, 3:7) para producir 3-cloro-4-isobutilbenzaldehído.

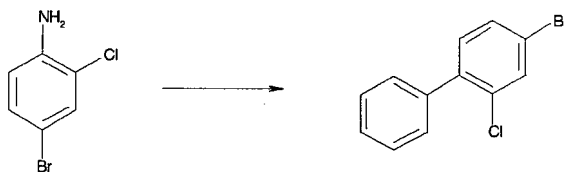
Paso (c)



Una mezcla de clorito de sodio (80 % ensayo, 1.06 g, 0.0094 mol) y dihidrato de fosfatodiácido de sodio (3.33 g, 0.0213 mol) en agua desmineralizada (10 mL) se adiciona en dos lotes iguales (intervalo de una hr) a una solución de 3-cloro-4-isobutilbenzaldehído (0.7 g, 0.0036 mol) en ter-butanol (10 mL) a temperatura ambiente. Después del término de la adición, se continúa durante 4 hrs la agitación a temperatura ambiente. Entonces se extrae en acetato de etilo (2x30 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y concentra bajo presión reducida para dar ácido 3-cloro-4-isobutilbenzoico.

IV) Preparación de ácido 2-clorobifenil-4-carboxílico

Paso (a)



Se adicionan nitrito de isobutilo (121 g, 1.17 mol) y cloruro cúprico (21.2 g, 0.16 mol) a una solución de 4-

bromo-2-cloroanilina (200 g, 0.97 mol) en benceno (500 mL) a 60-65°C de temperatura. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 hrs. La mezcla de reacción se enfría a 50-55°C de temperatura y a una solución de ácido sulfúrico acuoso (ácido sulfúrico concentrado de 92 mL en 453 mL de agua desmineralizada). Después del reflujo durante 1 hr la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se separa la capa orgánica. Se trata con una solución acuosa de urea (41g en 127 mL de agua) y se somete a reflujo durante 1 hr. Se separa la capa orgánica, se lava con agua desmineralizada (2x200 mL) y se seca sobre sulfato de sodio. Después de remover el solvente bajo presión reducida, el residuo se destila fraccionalmente para obtener 4-bromo-2-clorobifenilo.

Paso (b)

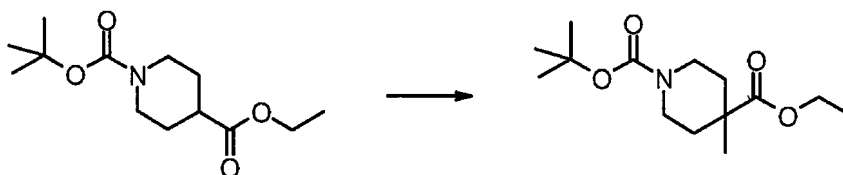


Se adicionan pocos cristales de yodo a tetrahidrofurano (200 mL) que contiene virutas de magnesio (2.8 g, 0.117 mol). La mezcla se calienta a 60-70°C. Se adiciona gota a gota una solución de 4-bromo-2-clorobifenilo (26 g, 0.097 mol) en tetrahidrofurano (50 mL) a la mezcla de reacción y se somete a reflujo durante 1hr. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y luego se enfría a -20°C. Se hace pasar gas de dióxido de carbono a través de la mezcla de reacción durante 45 minutos. La mezcla de reacción se trata con HCl 3N (125 mL) y se extrae con acetato de etilo (2x200 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da un sólido que se lava con éter dietílico (2x100 mL) y luego

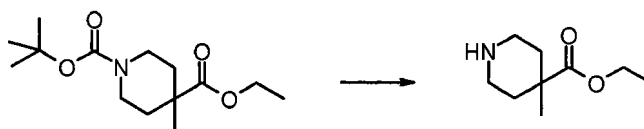
se seca para dar ácido 2-clorobifenil-4-carboxílico.

V) Preparación de éster etílico del ácido 4-metilpiperidina-4-carboxílico

Paso (a)

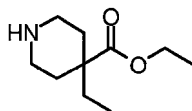


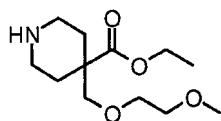
Se adiciona n-butil-litio (solución al 15 % en n-hexano; 82 mL, 0.19 mol) a una solución agitada de diisopropil amina (28.75 mL, 0.20 mol) en tetrahidrofurano (400 mL) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. Una solución de éster 4-etílico, éster ter-butílico del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (30 g, 0.12 mol) en tetrahidrofurano (80 mL) se introduce a -70°C . Se adiciona hexametil fosforamida (45 mL) y la mezcla de reacción se deja agitar hasta que la temperatura alcanza -45°C . La mezcla de reacción se enfría nuevamente a -70°C , se adiciona yoduro de metilo (39.3 mL, 0.60 mol) y se agita durante 1 hora. Se adiciona lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) a la mezcla de reacción a 0°C y se agita durante 10 minutos. Se extrae con acetato de etilo (3x200 mL). La capa orgánica combinada se lava con solución de salmuera (1x100 mL) y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da un líquido viscoso que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, n-hexano: acetato de etilo, 9:1) para dar éster 4-etílico, éster 1-ter-butílico del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico.

Paso (b)

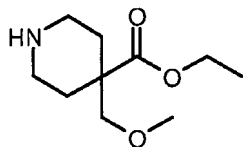
Una solución de ácido clorhídrico (12N, 12.5 mL) en dioxano (25 mL) se adiciona a éter 4-etílico-éter 1-ter-butílico del ácido 4-metil piperidina-1,4-dicarboxílico (7.5 g, 0.028 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 - 9. Se concentra nuevamente bajo presión reducida y el residuo se trata con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio el solvente se remueve para obtener el residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, metanol:diclorometano:hidróxido de amonio 14:85:1) para obtener éter etílico del ácido 4-metilpiperidina-4-carboxílico.

Los siguientes compuestos, VI a XIV (excepto IX), se pueden preparar al seguir un proceso similar al compuesto V.

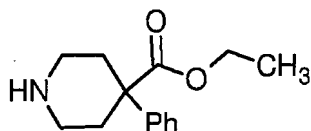
VI) Éster etílico del ácido 4-etilpiperidina-4-carboxílicoVII) Éster etílico del ácido 4-(2-metoxietoximetil)-piperidina-4-carboxílico



VIII) Éster etílico del ácido 4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

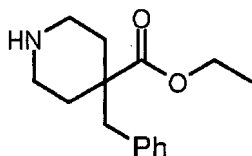


IX) Éster etílico del ácido 4-fenil-piperidina-4-carboxílico

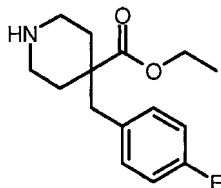


Este material es comercialmente disponible.

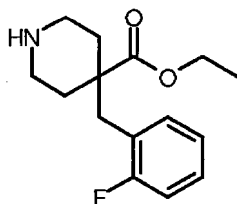
X) Éster etílico del ácido 4-bencil-piperidina-4-carboxílico



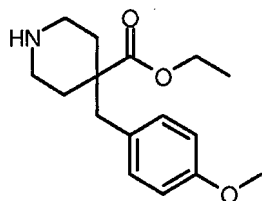
XI) Éster etílico del ácido 4-(4-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico



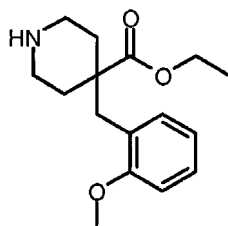
XII) Éster etílico del ácido 4-(2-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico



XIII) Éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

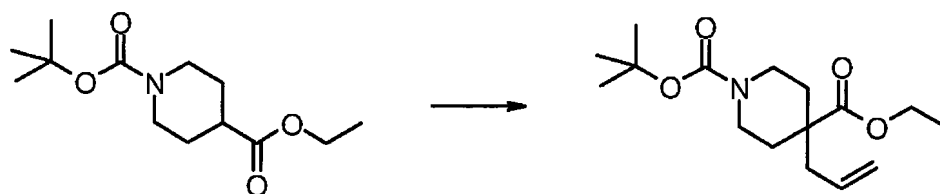


XIV) Éster etílico del ácido 4-(2-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico



XV) Preparación de éster etílico del ácido 4-alilpiperidina-4-carboxílico

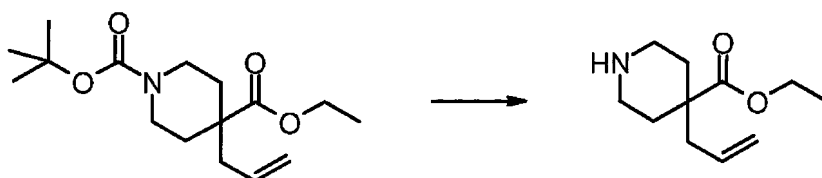
Paso (a)



Se adiciona n-butil-litio (solución al 15 % en hexano; 24.5 mL, 0.057 mol) a una solución agitada de diisopropil amina (8.38 mL, 0.059 mol) en tetrahidrofurano (140 mL) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. A -70°C se introduce una solución de éter 4-etílico-éter 1-ter-butílico del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (8.0 g, 0.0311 mol) en tetrahidrofurano (20 mL). Se adiciona hexametil-fosforamida (15 mL) y la mezcla de reacción se deja agitar hasta que la temperatura alcanza -45°C . La mezcla de reacción se enfría nuevamente a -70°C , se adiciona bromuro de alilo (13.5 mL, 0.155 mol) y se agita durante 1 hora. Se adiciona lentamente solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) a la mezcla de reacción a -30°C y se agita durante 10 minutos. Se extrae con

acetato de etilo (3x60 mL). La capa orgánica combinada se lava con solución de salmuera (1x30 mL) y se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da un líquido viscoso que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, n-hexano: acetato de etilo, 9:1) para dar éter 4-etílico-éter 1-ter-butílico del ácido 4-alil-piperidina-1,4-dicarboxílico.

Paso (b)



A una solución de ácido clorhídrico (12N, 4 mL) en dioxano (6 mL) se adiciona a éter 4-etílico-éter 1-ter-butílico del ácido 4-alil-piperidina-1,4-dicarboxílico (2 g, 0.006 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 - 9. Se concentra nuevamente bajo presión reducida y el residuo se trata con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio, el solvente se remueve para obtener éster etílico del ácido 4-alilpiperidina-4-carboxílico.

XVI) Preparación de éster etílico del ácido 4-propil-piperidina-4-carboxílico

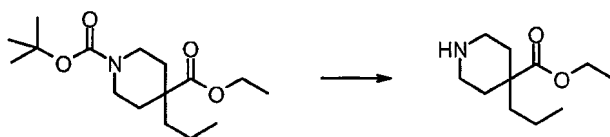
Paso (a)



Se adiciona Pd/C al 5 % (0.6 g, 50 % húmedo) a una solución agitada de éter 4-etílico-éter 1-ter-butílico del

ácido 4-alilpiperidina-1,4-dicarboxílico (2.1 g, 0.007 mol) en etanol (20 mL). Se burbujea gas de hidrógeno a través de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtra a través del lecho de celita y se lava con metanol (3x5 mL). El filtrado combinado se concentra bajo presión reducida para dar éter 4-etílico-éter 1-ter-butílico del ácido 4-propilpiperidina-1,4-dicarboxílico.

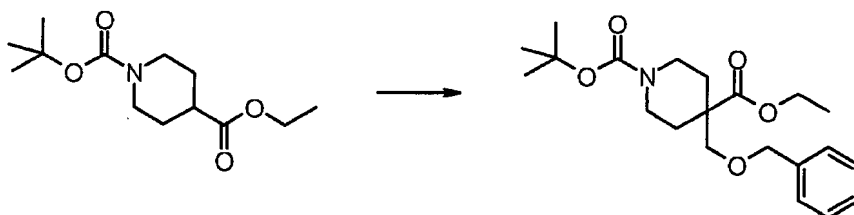
Paso (b)



A una solución de ácido clorhídrico (12N, 4.2 mL) en dioxano (6.8 mL) se adiciona a éter 4-etílico-éter 1-ter-butílico del ácido 4-propilpiperidina-1,4-dicarboxílico (2.2 g, 0.0073 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 - 9. Se concentra nuevamente bajo presión reducida y el residuo se trata con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio se remueve el solvente para obtener éster etílico del ácido 4-propilpiperidina-4-carboxílico.

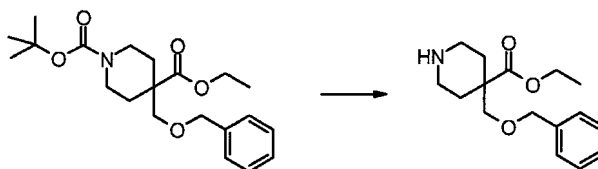
XVII) Preparación de éster etílico del ácido 4-benciloximetil-piperidina-4-carboxílico

Paso (a)



Se adiciona n-butil-litio (solución al 15 % en n-hexano; 9.5 mL, 0.022 mol) a una solución agitada de diisopropil-amina (3.1 mL, 0.022 mol) en tetrahidrofurano (15 mL) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 minutos. Se introduce una solución de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (3 g, 0.012 mol) en tetrahidrofurano (10 mL) a -70°C . Se adiciona hexametil-fosforamida (4.8 mL) y la mezcla de reacción se deja agitar hasta que la temperatura alcanza -45°C . La mezcla de reacción se enfría nuevamente a -70°C , se adiciona éter clorometílico de bencilo (5 mL, 0.035 mol) y se agita durante 1 hora. Se adiciona lentamente solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) a la mezcla de reacción a -30°C y se agita durante 10 minutos. Se extrae con acetato de etilo (2x20 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da un líquido viscoso que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, tolueno:acetato de etilo, 23:2 para dar éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-benciloximetilpiperidina-1,4-dicarboxílico.

Paso (b)

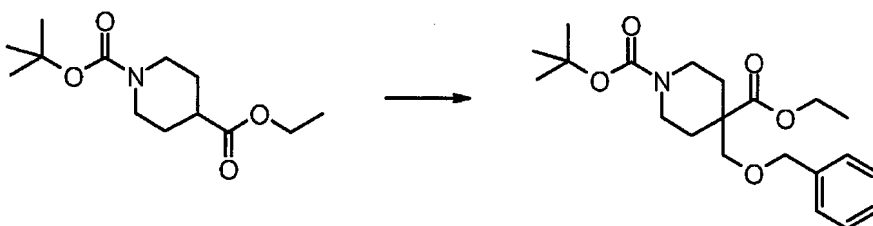


Se adiciona una solución de ácido clorhídrico (12N, 1.5 mL) en dioxano (7.5 mL) a éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-benciloximetilpiperidina-1,4-dicarboxílico (1.9 g, 0.005 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se

concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 - 9. Nuevamente se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio, el solvente se remueve para obtener éster etílico del ácido 4-benciloximetilpiperidina-4-carboxílico.

XVIII) Preparación de éster etílico del ácido 4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

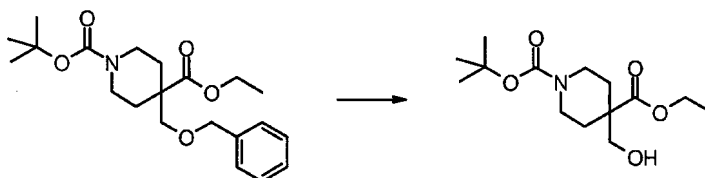
Paso (a)



Se adiciona n-butil-litio (solución al 15 % en n-hexano; 9.5 mL, 0.022 mol) a una solución agitada de diisopropil-amina (3.1 mL, 0.022 mol) en tetrahidrofurano (15 mL) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. A -70°C se introduce una solución de éter 4-etílico-éter 1-ter-butílico del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (3 g, 0.012 mol) en tetrahidrofurano (10 mL). Se adiciona hexametil-fosforamida (4.8 mL) y la mezcla de reacción se deja agitar hasta que la temperatura alcanza -45°C . La mezcla de reacción se enfría nuevamente a -70°C , se adiciona éter clorometílico de bencilo (5 mL, 0.035 mol) y se agita durante 1 hora. Se adiciona lentamente solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) a la mezcla de reacción a -30°C y se agita durante 10 minutos. Se extrae con acetato de etilo (2x20 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da un líquido viscoso que se purifica por

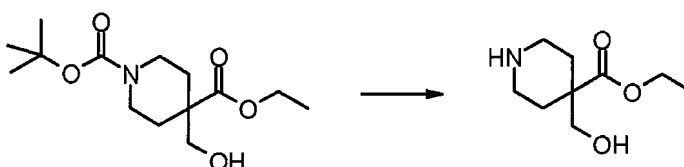
cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, tolueno: acetato de etilo, 23:2 para dar éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-benciloximetilpiperidina-1,4-dicarboxílico.

Paso (b)



Se adiciona Pd al 5 %/C (1.85 g, 50 % húmedo) a una solución de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-benciloximetilpiperidina-1,4-dicarboxílico (1.85 g, 0.0049 mol) en etanol (20 mL). La mezcla de reacción se agita bajo la presión positiva de gas hidrógeno durante 16 hrs a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celita y se lava con una solución de metanol y diclorometano (1:5, 100 mL). Se concentra el filtrado bajo presión reducida para dar éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-hidroximetilpiperidina-1,4-dicarboxílico.

Paso (c)

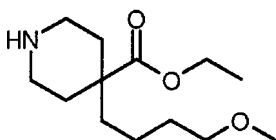


A una solución de ácido clorhídrico (12N, 2.5 mL) en dioxano (4.5 mL) se adiciona a éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-hidroximetilpiperidina-1,4-dicarboxílico (1.35 g, 0.0047 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con

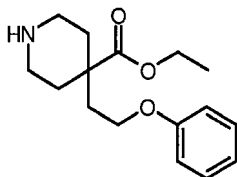
solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 - 9. Nuevamente se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con diclorometano. Después del secado sobre sulfato de sodio, el solvente se remueve para dar éster etílico del ácido 4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico.

Los siguientes compuestos intermediarios XIX a XXIX se pueden preparar siguiendo el mismo procedimiento como aquel del compuesto intermedio V

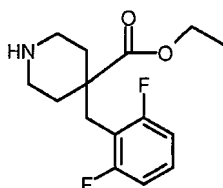
XIX) Éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-butyl)-piperidina-4-carboxílico



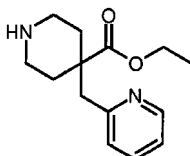
XX) Éster etílico del ácido 4-(2-fenoxi-etil)-piperidina-4-carboxílico



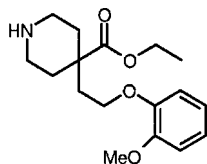
XXI) Éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico



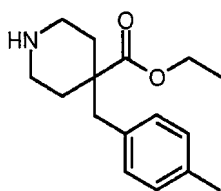
XXII) Éster etílico del ácido 4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico



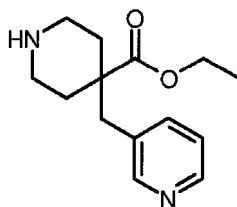
XXIII) Éster etílico del ácido 4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidina-4-carboxílico



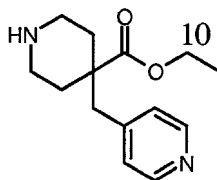
XXIV) Éster etílico del ácido 4-(4-metil-bencil)-piperidina-4-carboxílico



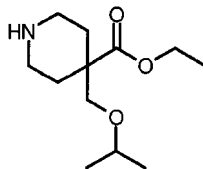
XXV) Éster etílico del ácido 4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico



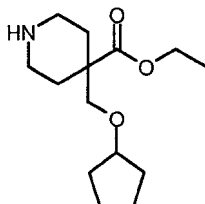
XXVI) Éster etílico del ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico



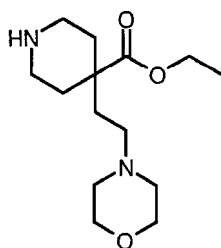
XXVII) Éster etílico del ácido 4-isopropoximetil-piperidina-4-carboxílico



XXVIII) Éster etílico del ácido 4-ciclopentiloximetil-piperidina-4-carboxílico

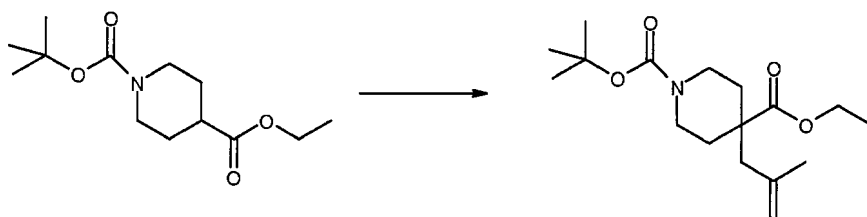


XXIX) Éster etílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidina-4-carboxílico



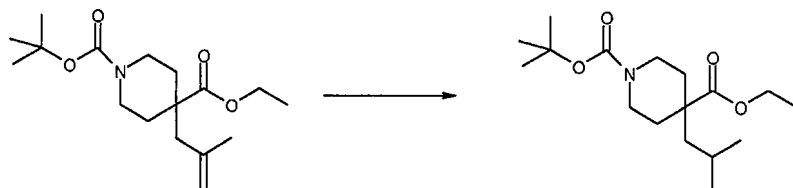
XXX) Ácido 4-isobutylpiperidina-4-carboxílico

Paso (a)



Este compuesto se prepara al seguir un proceso igual como aquel de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxílico [paso (a) del compuesto intermedio V]

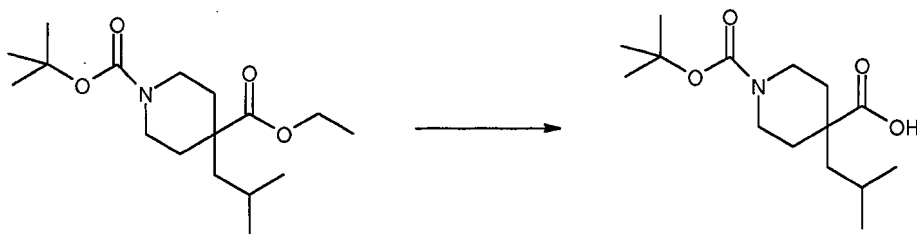
Paso (b)



Se adiciona Pd al 5 %/C (0.3 g, 50 % húmedo) a una solución de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-(2-metilalil)piperidina-1,4-dicarboxílico (1.0 g, 0.0032 mol) en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se agita bajo la presión positiva de gas hidrógeno durante 1 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de lecho de celita y se lava con etanol (15 mL). El filtrado combinado se concentra bajo presión reducida para obtener éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-isobutylpiperidina-

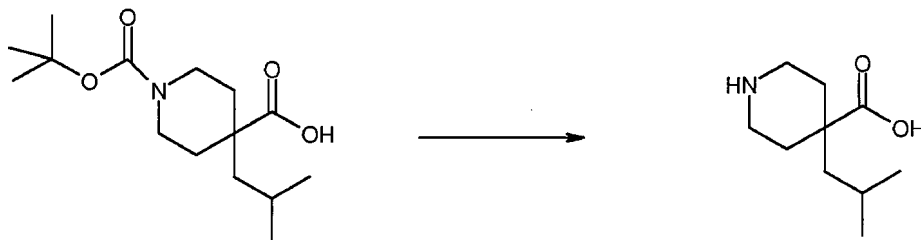
1,4-dicarboxílico.

Paso (c)



A una solución de hidróxido de potasio (85 % ensayo, 2.69 g, 0.041 mol) e hidróxido de sodio (1.94 g, 0.048 mol) en agua desmineralizada (8 mL) se adiciona a una solución de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-isobutilpiperidina-1,4-dicarboxílico (0.95 g, 0.003 mol) en etanol (15 mL). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 48 hrs. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida, y luego se trata con agua desmineralizada (10 mL). El pH se ajusta a ~3-4 usando HCl 2N (10 mL) y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2x15 mL). El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente da un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 1:3) para dar éster monoterbutílico del ácido 4-isobutilpiperidina-1,4-dicarboxílico.

Paso (d)

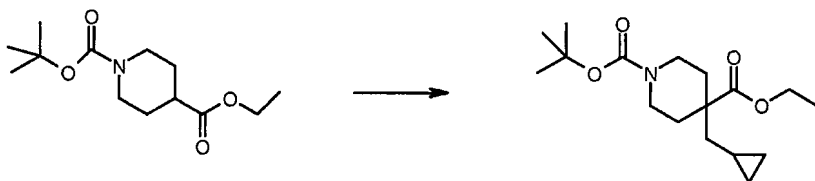


A una solución de ácido clorhídrico (12N, 1.2 mL) en 1,4-dioxano (2.4 mL) se adiciona a éster monoterbutílico del ácido 4-isobutilpiperidina-1,4-dicarboxílico (0.7 g, 0.0025 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 1

hr. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con solución saturada de bicarbonato de sodio (0.5 mL) para ajustar el pH a ~7. Se concentra nuevamente bajo presión reducida para obtener ácido 4-isobutilpiperidina-4-carboxílico crudo.

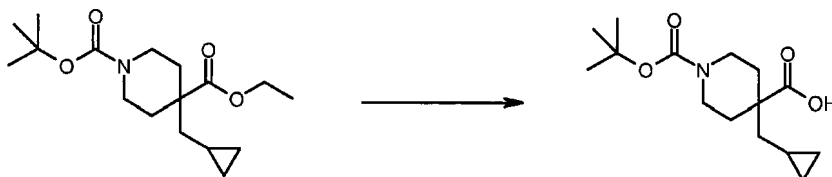
XXXI) Ácido 4-Ciclopropilmetil-piperina-4-carboxílico

Paso (a)



Este compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento como aquel de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxílico [paso (a) del compuesto intermedio V].

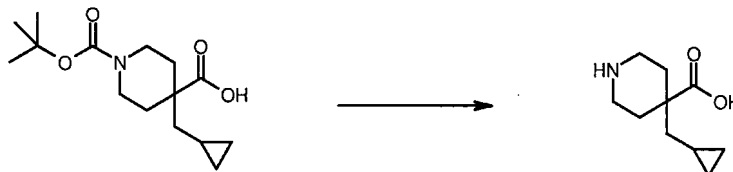
Paso (b)



Se adicionan polvo de hidróxido de potasio (85 % ensayo, 2.16 gm, 0.0327 mol) y 18-coraona-6-éter (350 mg) a una solución de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-ciclopropilmetilpiperidina-1,4-dicarboxílico (1.2 gm, 0.0039 mol) en tolueno seco (15 mL). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 30 minutos. Entonces se trata con agua desmineralizada (15 mL) a temperatura ambiente y el pH se ajusta a ~ 3- 4 usando HCl 2N (20 mL). La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2x15 mL) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente da

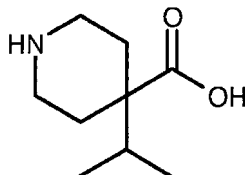
éster monoterbutílico del ácido 4-ciclopropilmetilpiperidina-1,4-dicarboxílico.

Paso (c)



Este compuesto intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento como aquel de ácido 4-isobutylpiperidina-4-carboxílico [paso (d) de compuesto intermedio XXX].

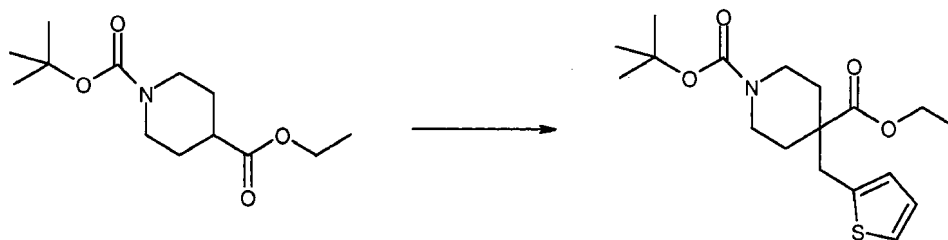
XXXII) Ácido 4-isopropil-piperidina-4-carboxílico



Este compuesto intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento como a quel de ácido 4-ciclopropilmetil-piperidina-4-carboxílico (XXXI).

XXXIII) Éster etílico del ácido 4-tiofen-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

Paso (a)

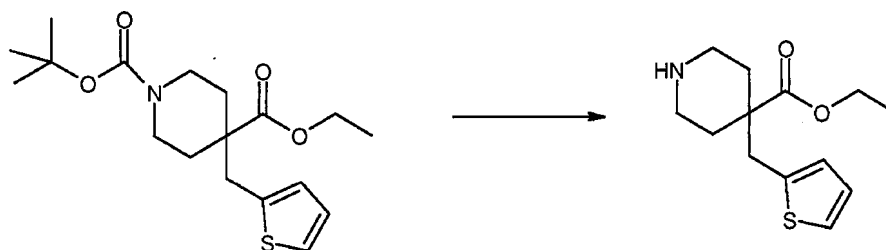


Se adiciona gota a gota cloruro de metanosulfonilo (6.2 mL, 0.0797 mol) a una solución de tiofeno-2-metanol (7.0 g, 0.0613 mol) y trietil-amina (12.8 mL, 0.0920 mol) en diclorometano (70 mL) a 0-5°C. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de

reacción se adiciona agua desmineralizada (25 mL) y la capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con diclorometano (1 x 25 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La remoción del solvente bajo presión reducida da éter tiofen-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico.

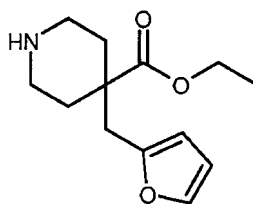
Se adiciona n-butil-litio (solución al 15 % en n-hexano; 10 mL, 0.023 mol) a una solución agitada de diisopropil-amina (3.5 mL, 0.025 mol) en tetrahydrofurano (25 mL) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. Una solución de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido piperdine-1,4-dicarboxílico (3 gm, 0.012 mol) en tetrahydrofurano (10 mL) se introduce a -70°C. Se adiciona hexametil-fosfaramida (4.8 mL) y la mezcla de reacción se deja agitar hasta que la temperatura alcanza -45°C. La mezcla de reacción se enfría nuevamente a -70°C, se adiciona éster tiofen-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (5.8 gm, 0.030 mol) en tetrahydrofurano (10 mL) y se agita durante 45 minutos. Se adiciona lentamente agua desmineralizada (15 mL) en la mezcla de reacción a 0°C y se agita durante 10 minutos. Se extrae con acetato de etilo (2x15 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 15:85) para dar éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-tiofen-2-ilmetilpiperidina-1,4-dicarboxílico.

Paso (b)



Este compuesto intermedio se prepara al seguir el mismo procedimiento como aquel de éster etílico del ácido 4-metilpiperidina-4-carboxílico [paso (b) del compuesto intermedio V].

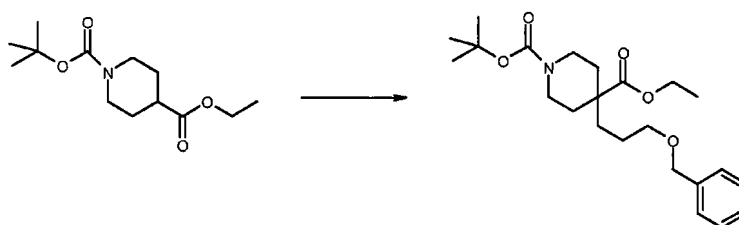
XXXIV) Éster etílico del ácido 4-furan-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico



Este compuesto intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento como aquel del éster etílico del ácido 4-tiofen-2-ilmetilpiperidina-4-carboxílico (XXXIII).

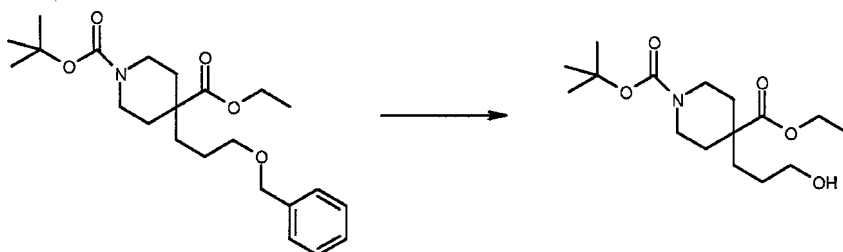
XXXV) Éster etílico del ácido 4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperidina-4-carboxílico

Paso (a)



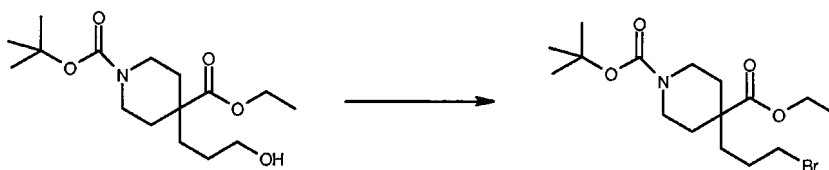
Este compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento como aquel de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-benciloximetilpiperidina-1,4-dicarboxílico [paso (a) de compuesto intermedio (XVIII)].

Paso (b)



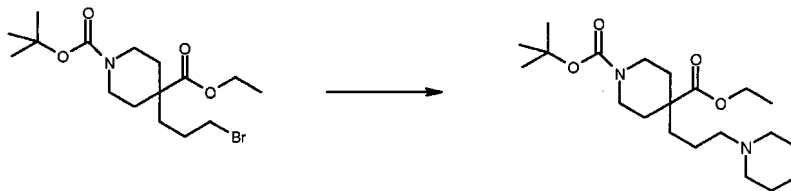
Este compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento como aquel del éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-hidroximetilpiperidina-1,4-dicarboxílico [paso (b) de compuesto intermedio (XVIII)].

Paso (c)



Se adiciona tetrabromuro de carbono (1.6 gm, 0.0048 mol) a una solución agitada de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-(3-hidroxipropil) piperidina-1,4-dicarboxílico (1.27 gm, 0.0040 mol) y trifenil-fosfina (1.6 gm, 0.0060 mol) en diclorometano (15 mL) a 0-5°C de temperatura. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La remoción del solvente da un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 3:7) para obtener éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-(3-bromopropil)piperidina-1,4-dicarboxílico.

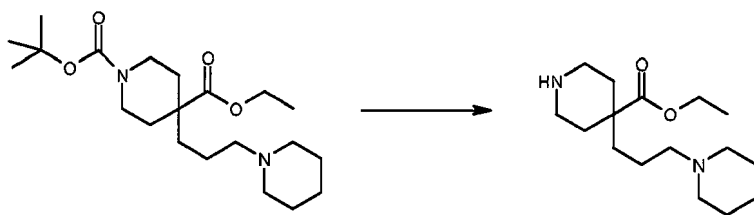
Paso (d)



Se adiciona piperidina (0.13 mL, 0.00132 mol) a una

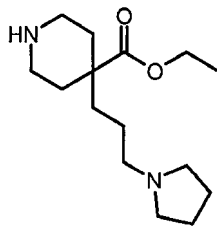
solución de éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-(3-bromopropil)piperidina-1,4-dicarboxílico (0.1 gm, 0.00026 mol) en tetrahidrofurano (5 mL). La mezcla de reacción se calienta a 60-65°C durante 3 horas. Entonces se enfría a temperatura ambiente, se trata con agua desmineralizada (12 mL) y se extrae con acetato de etilo (2x20 mL). El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, metanol:diclorometano, 1:9) para producir éster 4-etílico-éster 1-ter-butílico del ácido 4-(3-piperidin-1-ilpropil)piperidina-1,4-dicarboxílico.

Paso (e)



Este compuesto intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento como aquel de éster etílico del ácido 4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico [paso (c) de compuesto intermedio (XVIII)].

XXXVI) Éster etílico del ácido 4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperidina-4-carboxílico



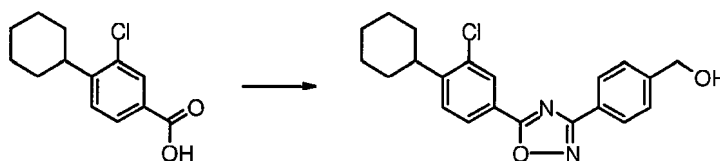
Este compuesto intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento como aquel de éster etílico del ácido 4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperidina-4-carboxílico (XXXV).

Preparación de Compuestos de la Invención

El proceso para la preparación de algunos de los compuestos representativos de la presente invención se menciona a continuación en la presente. Estas descripciones son simplemente para propósitos ilustrativos y no se deben considerar como que limiten la invención.

Ejemplo 1: ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

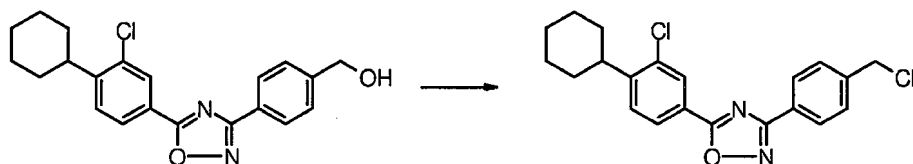
Paso (a)



Se adiciona *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (0.615 g, 0.003 mol) a una solución de ácido 3-cloro-4-ciclohexilbenzoico (0.475 g, 0.002 mol), *N*-hidroxi-4-hidroximetilbenzamidina (0.45 g, 0.003 mol) y monohidrato de *N*-hidroxi-benzotriazol (0.457 g, 0.003 mol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agita a 130-135°C durante 2 hrs. Entonces se enfría a 0-5°C, se filtra y se lava con diclorometano (2x20 mL). El filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se trata con agua desmineralizada (20 mL). Se extrae con acetato de etilo (3x15 mL) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, acetato de etilo:tolueno, 15:85) para dar {4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]fenil}-metanol.

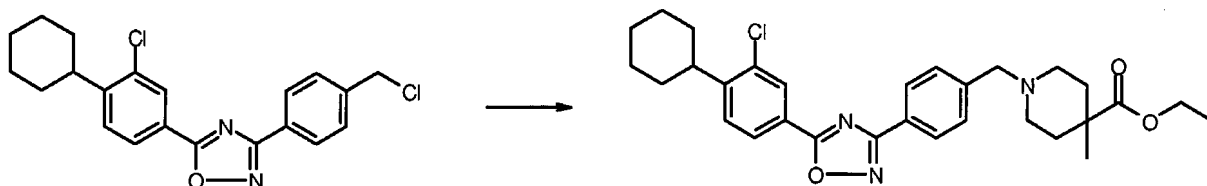
Paso (b)

67



Se adicionaron cloruro de tionilo (0.27 mL, 0.0037 mol) y *N,N*-dimetilformamida (0.1 mL) a una solución agitada de {4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]fenil}metanol (0.45 g, 0.0012 mol) en diclorometano (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a 40-45°C y se agita a esta temperatura durante 1 hr. Entonces se enfría a 0-5°C de temperatura, se trata con agua desmineralizada (3 mL) y se neutraliza con solución de hidróxido de sodio 4N a 0-5°C para ajustar el pH 8-9. Finalmente, se extrae con diclorometano (2x10 mL) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da 5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-3-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol.

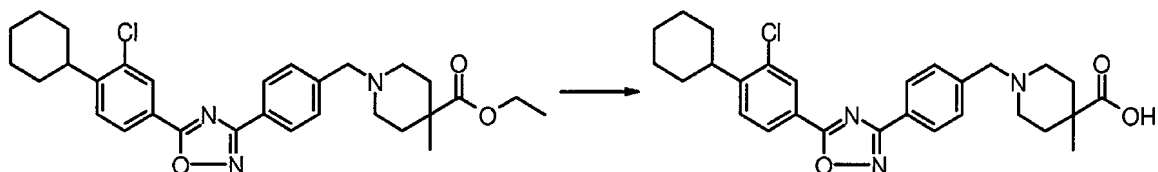
Paso (c)



Se adicionan carbonato de potasio (0.16 g, 0.0012 mol) y éster etílico del ácido 4-metilpiperidina-4-carboxílico (0.21 g, 0.0012 mol) a una solución de 5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-3-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol (0.3 g, 0.00077 mol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL). La mezcla de reacción se calienta a 65-70°C durante 2 hrs. La remoción del solvente da un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo:tolueno, 1:4) para dar éster etílico del

ácido 4-metil-1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}piperidina-4-carboxílico.

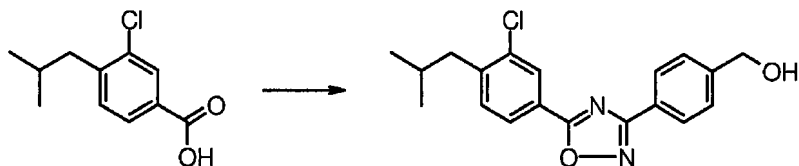
Paso (d)



A una solución de hidróxido de sodio (0.1 g, 0.0023 mol) e hidróxido de potasio (85 % ensayo, 0.13 g, 0.0020 mol) en agua desmineralizada (2 mL) se adiciona a una solución de éster etílico del ácido 4-metil-1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxa-diazol-3-il]bencil}piperidina-4-carboxílico (0.3 g, 0.00057 mol) en tetrahidrofurano y etanol (14 mL, 1:1). La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo (80°C) durante 2 hrs. Entonces se concentra bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se disuelve en agua desmineralizada (10 mL) y se acidifica a pH~4-5 con solución acuosa de ácido acético al 20 %. El sólido resultante se filtra, se seca y se lava con acetona (2x10 mL). El sólido se seca bajo vacío para obtener ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}4-metilpiperidina-4-carboxílico.

Ejemplo 2: Sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

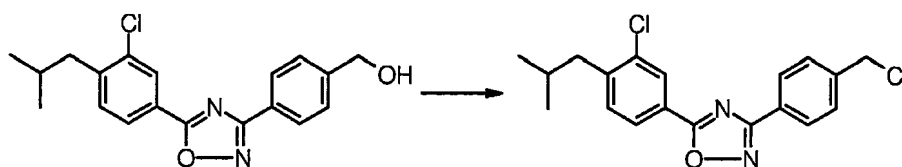
Paso (a)



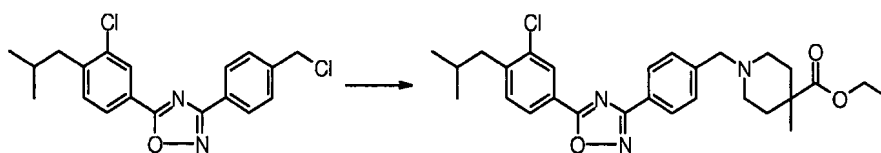
Se adiciona *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (1.07 g, 0.0052 mol) a una solución de ácido 3-cloro-4-isobutil-

benzoico (0.74 g, 0.0035 mol), *N*-hidroxi-4-hidroximetilbenzamidina (0.867g, 0.0052 mol) y monohidrato de *N*-hidroxibenzotriazol (0.798 g, 0.0052 mol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL). La mezcla de reacción se calienta a 120-125°C durante 2 hrs. Entonces se enfría a 0-5°C, se filtra y se lava con diclorometano (2x20 mL). El filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se trata con agua desmineralizada (20 mL). Se extrae con acetato de etilo (2x30 mL) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, acetato de etilo:tolueno, 15:85) para dar {4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-fenil}metanol.

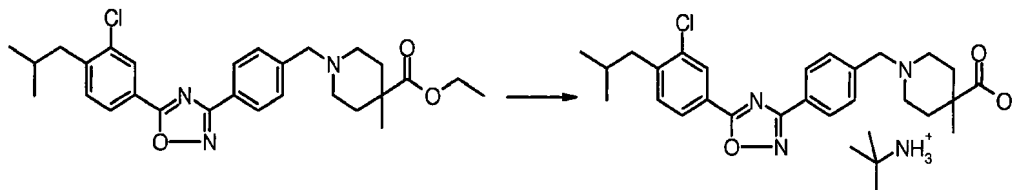
Paso (b)



Se adicionan cloruro de tionilo (3.1 mL, 0.043 mol) y *N,N*-dimetilformamida (0.2 mL) a una solución agitada de {4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-fenil}metanol (4.9 g, 0.0143 mol) en diclorometano (30 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a 40-45°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Entonces se enfría a una temperatura de 0-5°C, se trata con agua desmineralizada (3 mL) y se neutraliza con tinte caustico para ajustar el pH a 8-9. Finalmente se extrae con diclorometano (2x20 mL) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da 5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-3-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol.

Paso (c)

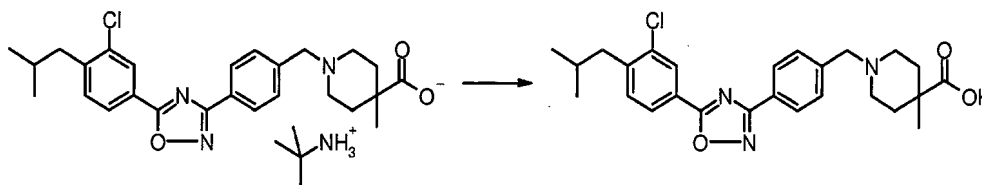
Se adicionaron carbonato de potasio (0.29 g, 0.0021 mol) y éster etílico del ácido 4-metilpiperidina-4-carboxílico (0.36 g, 0.0021 mol) a una solución de 5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-3-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol (0.5 g, 0.0014 mol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se calienta a 65-70°C durante 2 horas. La remoción del solvente da un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, tolueno:acetato de etilo 4:1) para dar éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico.

Paso (d)

A una solución de hidróxido de sodio (0.22 g, 0.0055 mol) e hidróxido de potasio (85 % ensayo, 0.3 g, 0.0046 mol) en agua desmineralizada (1 mL) se adiciona a una solución de éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico (0.67 g, 0.0014 mol) en (14 mL) de una mezcla de tetrahidrofurano y etanol (1:1). La mezcla de reacción se calienta a 80°C de temperatura durante 4 hrs. Entonces se concentra bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se trata con agua desmineralizada (20 mL) y se acidifica a pH~4-5 con solución acuosa de ácido acético al 20 % (10 mL).

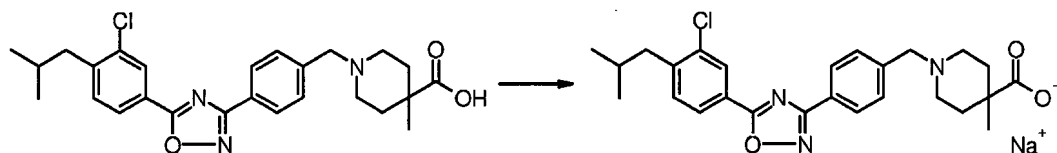
El sólido resultante se filtra, se seca y se lava con agua desmineralizada (1x20 mL) y acetona (2x5 mL) respectivamente. El sólido resultante se trata con una solución de metanol, diclorometano y t-butilamina (2:7.5:0.5, 20 mL) y se concentra bajo presión reducida. La masa sólida se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, metanol:diclorometano:t-butil-amina,1:8.9:0.1) para obtener la sal de t-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico.

Ejemplo 3: ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico



Se adiciona una solución acuosa de ácido acético al 20 % (1 mL) a una suspensión espesa de la sal de t-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico (0.2 g, 0.00035 mol) en agua desmineralizada (10 mL) para ajustar el pH de la solución a 4-5. La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtra y se lava con agua desmineralizada (2x5 mL) y acetona (1x5 mL). Finalmente se seca para obtener ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico como ácido libre.

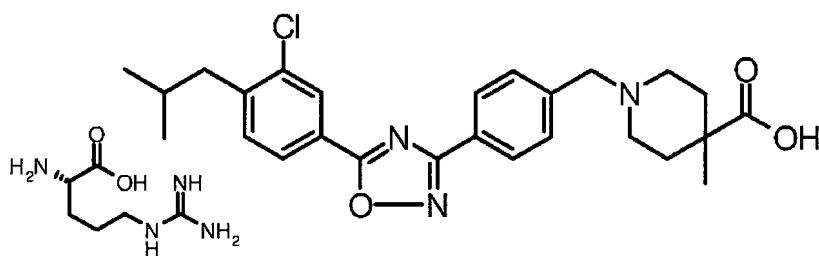
Ejemplo 4: sal sódica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico



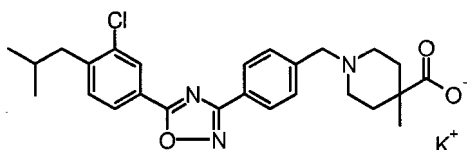
Se adiciona una solución acuosa de hidróxido de sodio (0.006 g, 0.00015 mol) a una suspensión espesa de ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico (0.065 g, 0.00014 mol) en tetrahidrofurano (5 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentra bajo presión reducida para obtener la sal sódica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico.

Los ejemplos 5 y 6 se pueden preparar de la manera como se menciona para la sal sódica (Ejemplo 4).

Ejemplo 5: sal de arginina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico



Ejemplo 6: sal potásica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

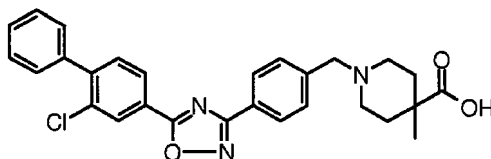


Ejemplo 7: ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico



A una solución de hidróxido de sodio (0.13 g, 0.0033 mol) e hidróxido de potasio (85 % ensayo, 0.22 g, 0.0033 mol) en agua desmineralizada (5 mL) se adiciona a una solución de éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico (0.43 g, 0.0008 mol) en una mezcla de tetrahidrofurano y etanol (1:1), 10 mL. La mezcla de reacción se calienta a 80°C de temperatura durante 3 hrs. Entonces se concentra bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se trata con agua desmineralizada (20 mL) y se acidifica a pH~4-5 con solución de ácido acético al 20 % (10 mL). El sólido resultante se filtra, se seca y se lava con agua desmineralizada (1x20 mL) y acetona (2x5 mL) respectivamente. Finalmente se seca bajo presión reducida para obtener ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico.

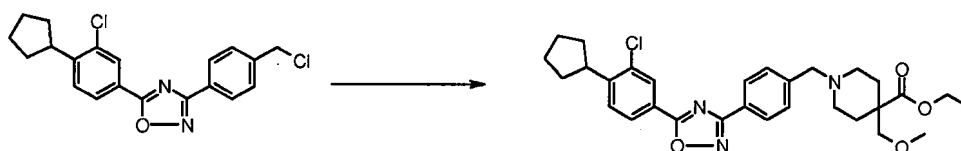
Ejemplo 8: Ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico



El ejemplo 8 se puede preparar de la manera como se menciona anteriormente para el ejemplo 7.

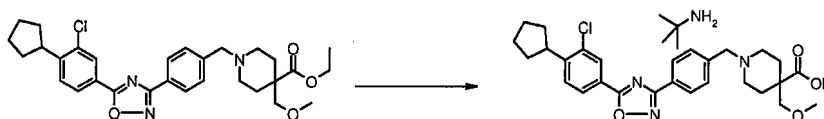
Ejemplo 9: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

Paso (a)



Se adicionan carbonato de potasio (0.28 g, 0.002 mol) y éter etílico del ácido 4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico (0.4 g, 0.002 mol) a una solución de 5-(3-cloro-4-ciclopentil-fenil)-3-(4-clorometil-fenil)-[1,2,4]oxadia-zol (0.5 g, 0.0013 mol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL). La mezcla de reacción se calienta a 65-70°C durante 2 horas. La remoción del solvente da un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, tolueno:acetato de etilo 4:1) para dar el éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico.

Paso (b)

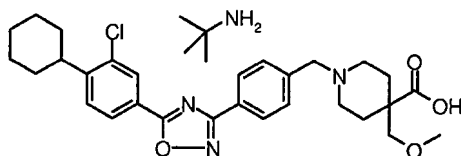


Se adicionan polvo de hidróxido de potasio (85 % ensayo, 0.32 g, 0.0049 mol) y 18-corona-6-éter (0.01 g) a una solución de éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoxi-metilpiperidina-4-carboxílico (0.3 g, 0.00056 mol) en tolueno seco (15 mL). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 hrs. Entonces se concentra bajo presión reducida y

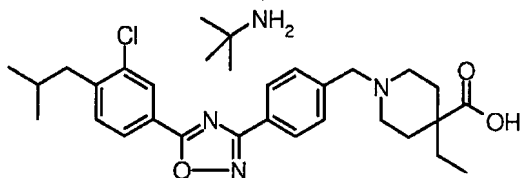
el residuo se acidifica a pH~ 4-5 con solución acuosa al 20 % de ácido cético (10 mL). El sólido precipitado se filtra, se seca y se lava con agua desmineralizada (2x10 mL) y acetona (2x5 mL). La masa sólida se disuelve en una solución de metanol:diclorometano:t-butilamina (1:8.9:0.1; 5 mL) y se concentra bajo presión reducida para obtener el residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, metanol:diclorometano:t-butilamina, 1:8.9:0.1) para dar ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoxi-metilpiperidina-4-carboxílico.

Los ejemplos 10 a 28 se pueden preparar de una manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 9.

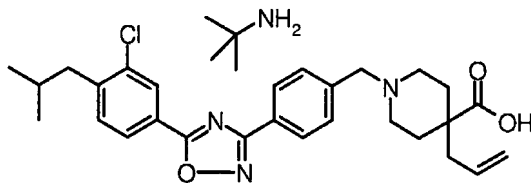
Ejemplo 10: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico



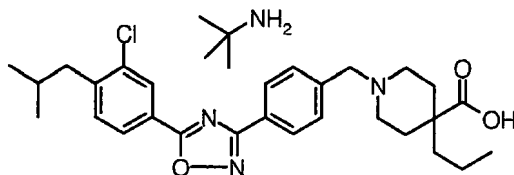
Ejemplo 11: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-etilpiperidina-4-carboxílico



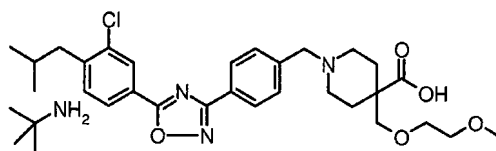
Ejemplo 12: sal de ter-butil-amina del ácido 4-alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-piperidina-4-carboxílico



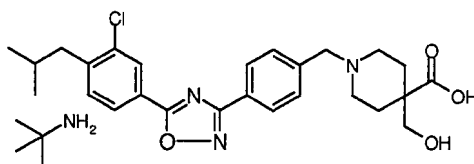
Ejemplo 13: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-propilpiperidina-4-carboxílico



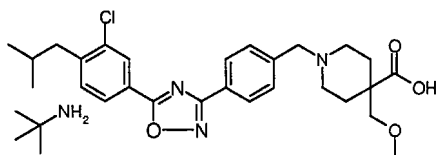
Ejemplo 14: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico



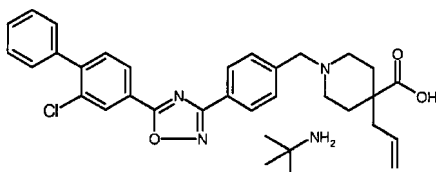
Ejemplo 15: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico



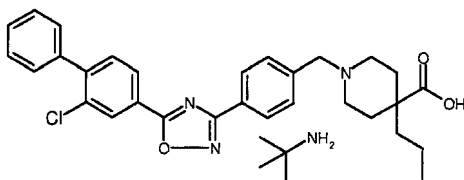
Ejemplo 16: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico



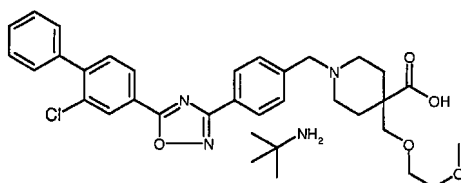
Ejemplo 17: sal de ter-butil-amina del ácido 4-allyl-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidina-4-carboxílico



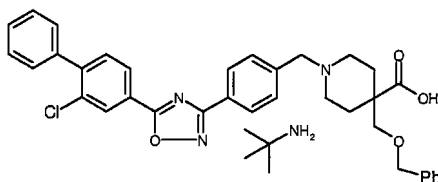
Ejemplo 18: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-propilpiperidina-4-carboxílico



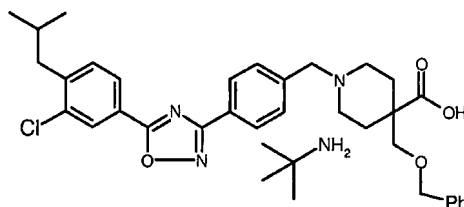
Ejemplo 19: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico



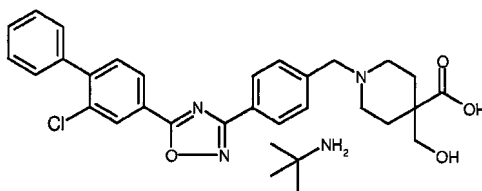
Ejemplo 20: sal de ter-butil-amina del ácido 4-benciloximetil-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidina-4-carboxílico



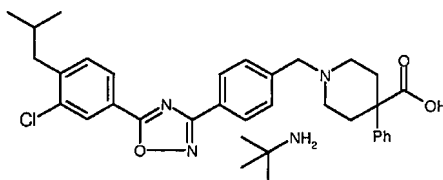
Ejemplo 21: sal de ter-butil-amina del ácido 4-benciloximetil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidina-4-carboxílico



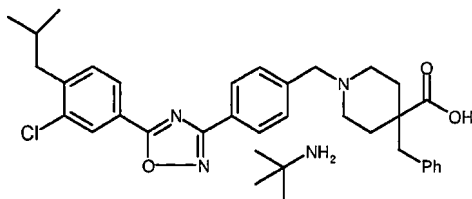
Ejemplo 22: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico



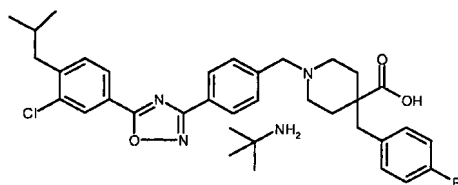
Ejemplo 23: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-fenilpiperidina-4-carboxílico



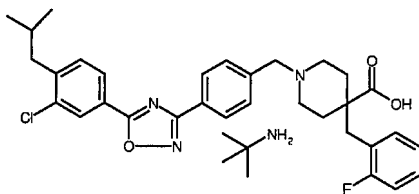
Ejemplo 24: sal de ter-butil-amina del ácido 4-bencil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico



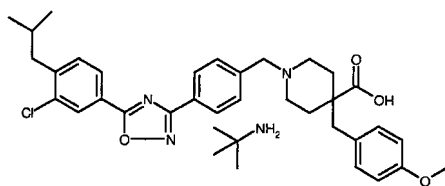
Ejemplo 25: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico



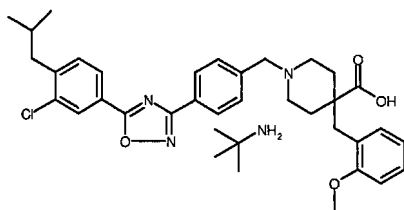
Ejemplo 26: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico



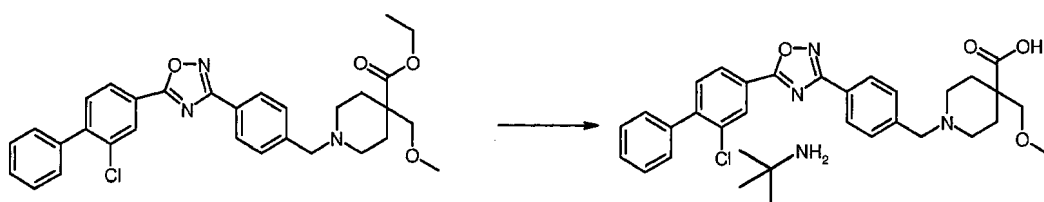
Ejemplo 27: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico



Ejemplo 28: sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico



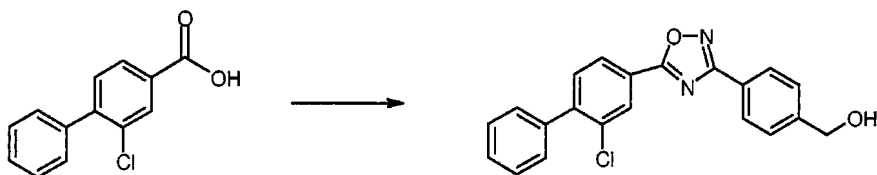
Ejemplo 29: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoxi-metilpiperidina-4-carboxílico



Se adicionaron polvo de hidróxido de potasio (85 % de ensayo, 0.394 g, 0.0060 mol) y cloruro de N-metil-N,N-dioctiloctan-1-amonio (0.02 g) a una solución de éster etílico del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico (0.38 g, 0.00069 mol) en N,N'-dimetil formamida (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 80°C de temperatura durante 2 hrs. Entonces se enfría a temperatura ambiente y se acidifica con solución acuosa de ácido acético al 20 % a pH~5-6. El sólido precipitado se filtra, se seca y se lava con acetona (2x5 mL). La masa sólida se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, metanol:diclorometano:t-butilamina, 1:8.9:0.1) para dar ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetil-piperidina-4-carboxílico.

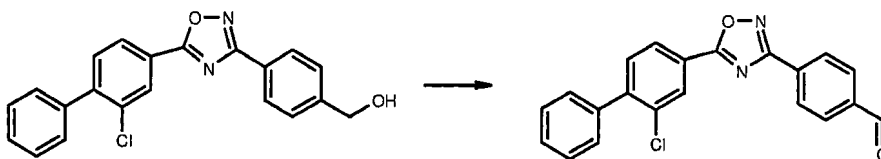
Ejemplo 30: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

Paso (a)



Se adiciona *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida (4 g, 0.019 mol) a una solución de ácido 2-clorobifenil-4-carboxílico (3 g, 0.013 mol), *N*-hidroxi-4-hidroximetil benzamidina (2.9 g, 0.017 mol) y monohidrato de *N*-hidroxibenzotriazol (2.9 g, 0.019 mol) en *N,N*-dimetil-formamida (40 mL). La mezcla de reacción se calienta a 120-125°C durante 3 hrs. Entonces se enfría a 0-5°C, se filtra y se lava con diclorometano (2x15 mL). El filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se trata con agua desmineralizada (20 mL). Se extrae con acetato de etilo (2x20 mL) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo presión reducida da un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, acetato de etilo:tolueno, 1:9) para dar {4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol.

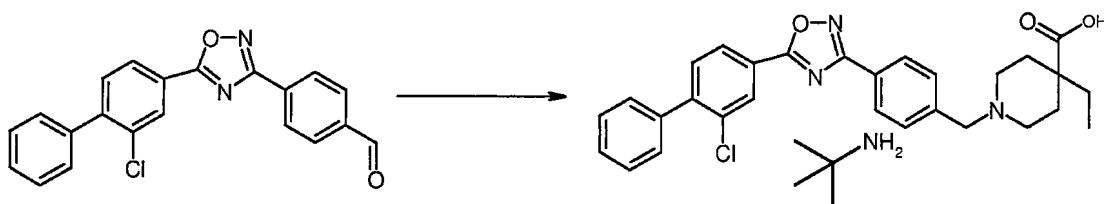
Paso (b)



Se adicionar clorocromato de piridinio (3.6 g, 0.017 mol) a una solución de {4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol (4.0 g, 0.011 mol) en diclorometano (40 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtra y se lava

con diclorometano (40 mL). El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar un producto crudo que se purifica por cromatografía en columna (malla 230;400: tolueno:acetato de etilo 9.5:0.5) para producir 4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzaldehído.

Paso (c)

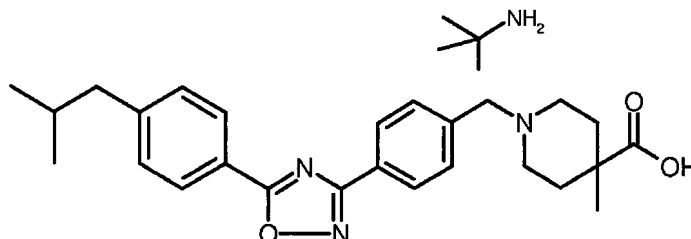


A una solución de ácido 4-etilpiperidina-4-carboxílico (0.45 g, 0.00283 mol) en agua desmineralizada (3 mL) se adiciona a una solución de 4-[5-(2-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]benzaldehído (0.685 gm, 0.0019 mol) en metanol y diclorometano (1:3, 20 mL). A la mezcla de reacción se adiciona ácido acético (1.1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se adiciona una solución de cianoborohidruro de sodio (0.238 gm, 0.0038 mol) en metanol (2 mL) y se agita durante 1.5 hrs a temperatura ambiente. Se remueve el solvente de la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener un sólido crudo que se trata con agua desmineralizada (10 mL) y se filtra. La masa sólida se disuelve en una solución de metanol:diclorometano:t-butilamina (1:8.9:0.1; 15 mL) y se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, metanol:diclorometano:t-butilamina, 1:8.9:0.1) para dar ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etilpiperidina-4-carboxílico.

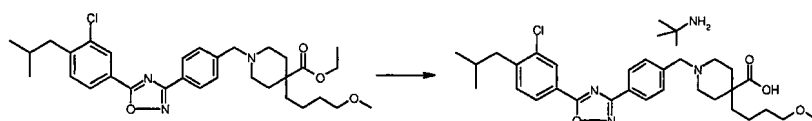
El Ejemplo 31 se puede preparar de una manera

similar como se menciona anteriormente para el Ejemplo 2.

Ejemplo 31: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico



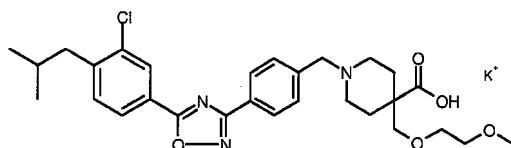
Ejemplo 32: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(4-metoxibutil)piperidina-4-carboxílico



A una solución acuosa (0.5 mL) de hidróxido de potasio (0.39 g, 0.0059 mol, ensayo 85 %) se adiciona a una solución de éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(4-metoxibutil)piperidina-4-carboxílico (0.48 g, 0.0008 mol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL). La mezcla de reacción se calienta a 75-80°C durante 20 hrs, se enfría a temperatura ambiente y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se trata con agua desmineralizada (10 mL) y se acidifica a pH~5-5.5 usando ácido acético acuoso al 20 % (15 mL). El sólido precipitado se filtra, se lava con agua desmineralizada (10 mL) y acetona (10 mL). La masa sólida se disuelve en una solución de metanol: diclorometano:t-butilamina (1:8.9:0.1; 5 mL) y se concentra bajo presión reducida para obtener un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla

230-400, metanol:diclorometano:t-butilamina, 1:8.9:0.1) para dar ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(4-metoxibutil)piperidina-4-carboxílico.

Ejemplo 33: Sal potásica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxi-etoximetil)piperidina-4-carboxílico



Se adiciona éter etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-etoximetil)-piperidina-4-carboxílico (6g, 0.01052 mol) en una mezcla de solvente que contiene THF (120ml, 20vol) y alcohol rectificado (120ml, 20vol). Se agita para obtener una solución clara a temperatura ambiente. Se carga hidróxido de potasio (4.17g, 0.06315mol) en el matraz de reacción anterior a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 70-80°C de temperatura durante 10-12hrs. Entonces se concentra bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se co-destila con acetona (12 ml, 2vol) y se suspende en acetona acuoso [5 % de agua, 90ml, 15vol]. Se agita la suspensión espesa del producto a 30-40°C durante 30mins. Se enfría a 0-5°C y se agita durante 1-2hrs. El sólido resultante se filtra, se seca y se lava con acetona acuosa [5 % de agua, 48ml, 8vol]. Se seca por succión el producto bajo nitrógeno durante 30-60mins y adicionalmente se seca bajo vacío a 450C para producir 7g [M/C: 12 %] de la sal potásica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-etoximetil)-pipe-

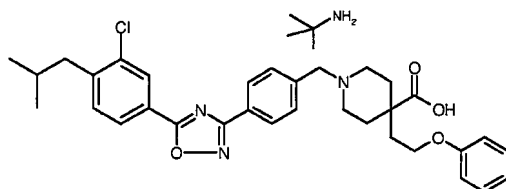
ridina-4-carboxílico.

El producto anterior se lixivia con acetato de etilo y se seca bajo vacío para producir 6.8g de sal potásica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)-piperidina-4-carboxílico.

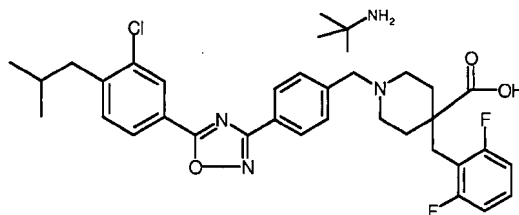
La sal potásica [6.15gm] se cristaliza de metanol para producir 4.5g de sal potásica pura del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)-piperidina-4-carboxílico.

Los Ejemplos 34-35 se pueden preparar de una manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 9.

Ejemplo 34: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidina-4-carboxílico

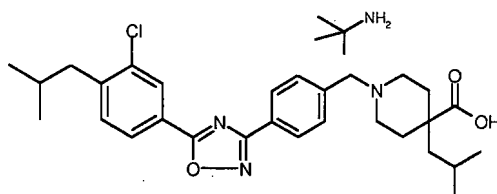


Ejemplo 35: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2,6-difluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

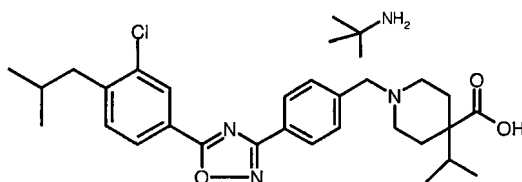


Los Ejemplos 36-38 se pueden preparar de una manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 30.

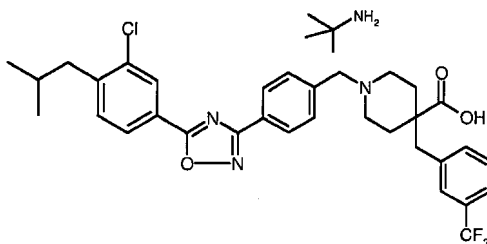
Ejemplo 36: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutil-piperidina-4-carboxílico



Ejemplo 37: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropil-piperidina-4-carboxílico

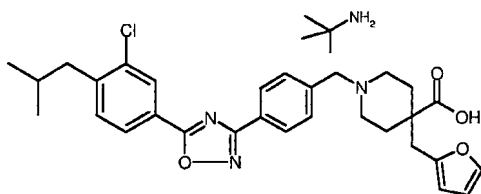


Ejemplo 38: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-trifluorometil-bencil)-piperidina-4-carboxílico

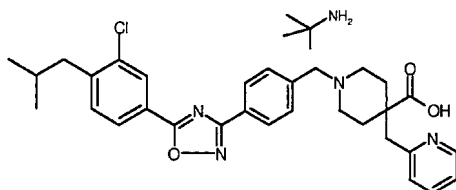


Los Ejemplos 39-41 se pueden preparar de manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 9.

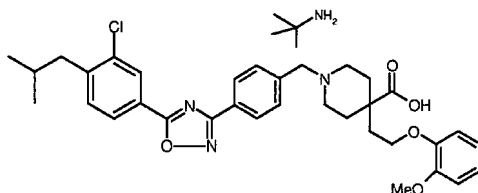
Ejemplo 39: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-furan-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico



Ejemplo 40: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

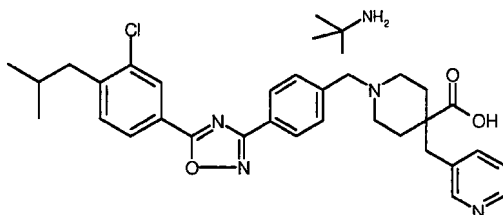


Ejemplo 41: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidina-4-carboxílico



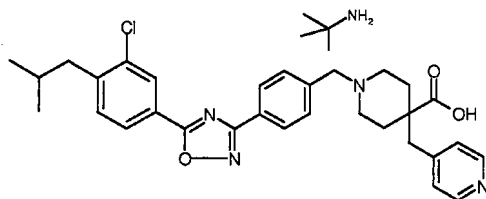
Los Ejemplos 42-43 se pueden preparar de manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 9.

Ejemplo 42: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico



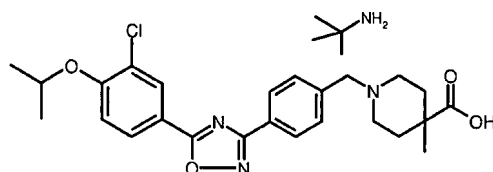
Ejemplo 43: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-
piridin-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

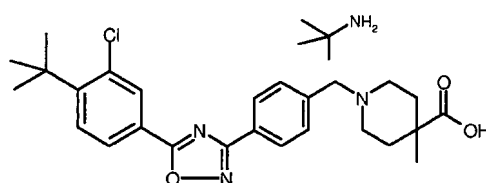


Los Ejemplos 44-47 se pueden preparar de manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 2.

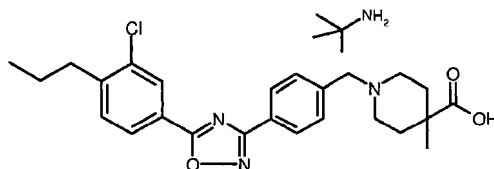
Ejemplo 44: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-
cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-
metil-piperidina-4-carboxílico



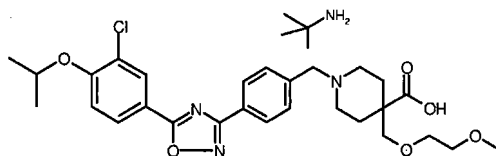
Ejemplo 45: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(4-ter-
butil-3-cloro-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-
piperidina-4-carboxílico



Ejemplo 46: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-
cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-
metil-piperidina-4-carboxílico

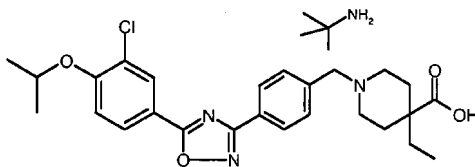


Ejemplo 47: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)-piperidina-4-carboxílico

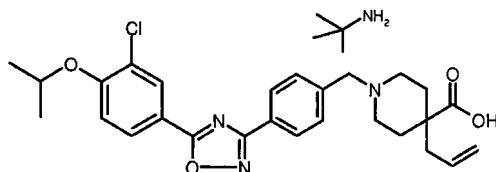


Los Ejemplos 48-58 se pueden preparar de manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 9.

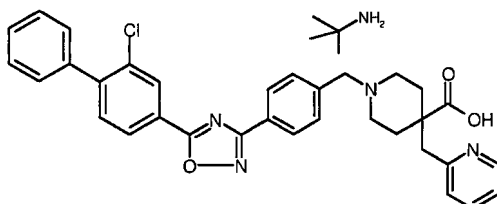
Ejemplo 48: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico



Ejemplo 49: Sal de ter-butil-amina del ácido 4-alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico

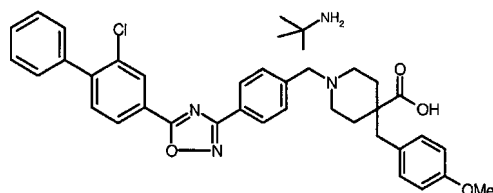


Ejemplo 50: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

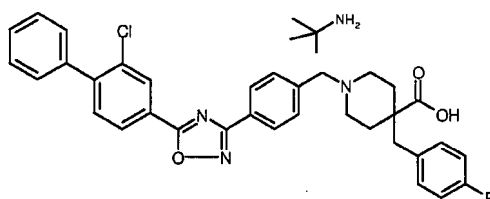


Ejemplo 51: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-

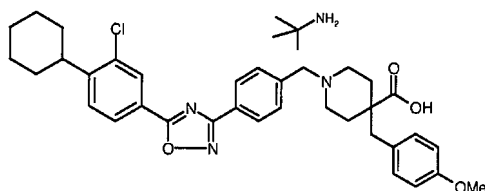
metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico



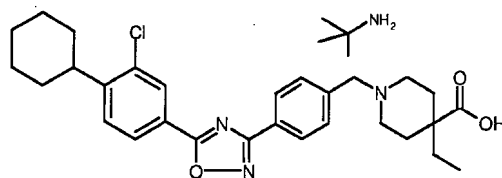
Ejemplo 52: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico



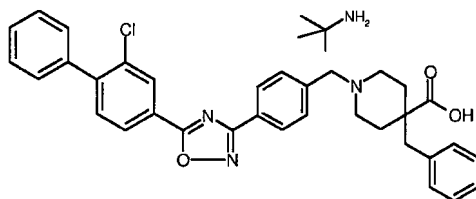
Ejemplo 53: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico



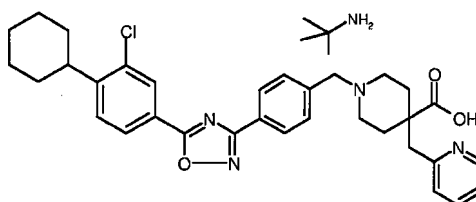
Ejemplo 54: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico



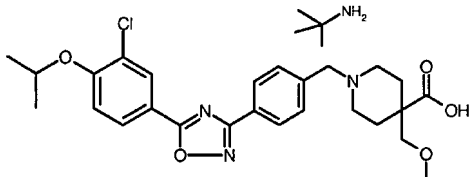
Ejemplo 55: Sal de ter-butil-amina del ácido 4-bencil-1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico



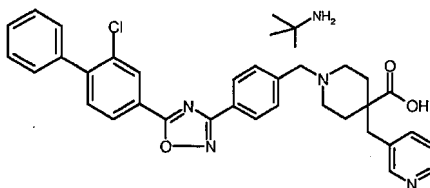
Ejemplo 56: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico



Ejemplo 57: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetil-piperidina-4-carboxílico

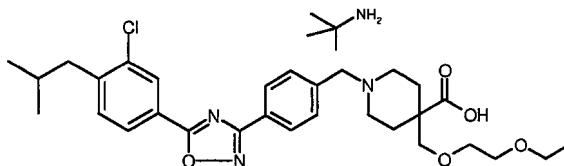


Ejemplo 58: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico



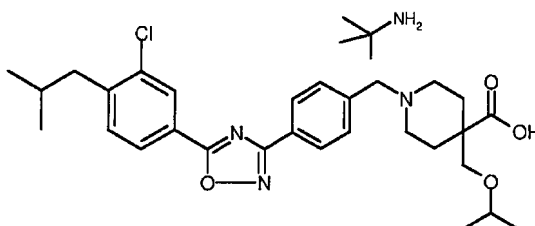
El Ejemplo 59 se puede preparar de manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 2.

Ejemplo 59: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil)-piperidina-4-carboxílico



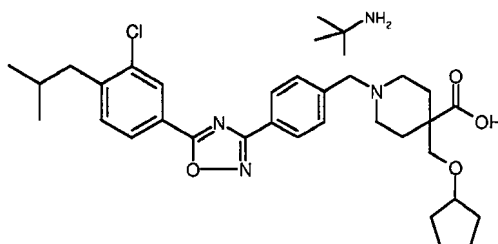
El Ejemplo 60 se puede preparar de manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 9.

Ejemplo 60: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isoproximetil-piperidina-4-carboxílico



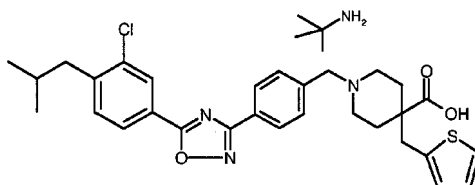
El Ejemplo 61 se puede preparar de manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 32.

Ejemplo 61: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentiloximetil-piperidina-4-carboxílico

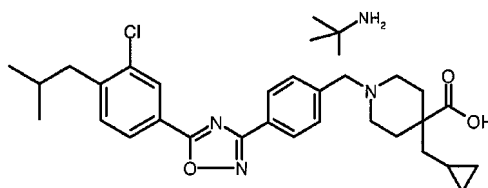


El Ejemplo 62 se puede preparar de manera similar como aquella mencionada para el Ejemplo 9.

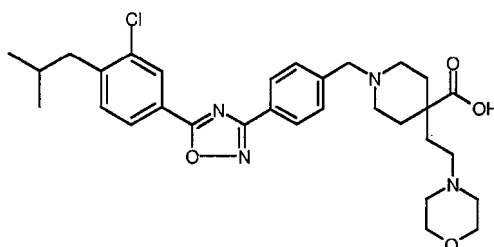
Ejemplo 62: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico



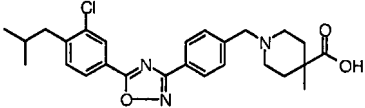
Ejemplo 63: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilmetil-piperidina-4-carboxílico

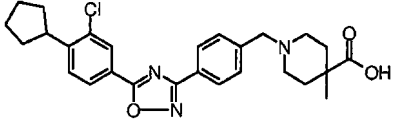


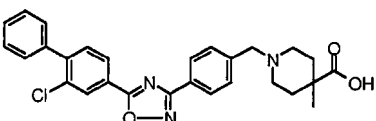
Ejemplo 64: Ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidina-4-carboxílico

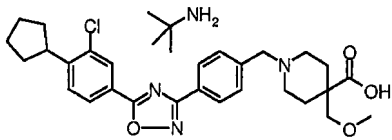
CC(C)Cc1ccc(cc1C2=NN=C2c3ccc(cc3CN4CCCN(C4)C(=O)O)CCN5CCNCC5)O6=NO6

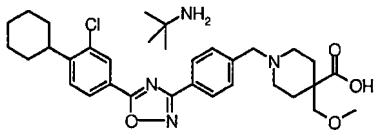
Ejemplo 66: Sal de ter-butil-amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-

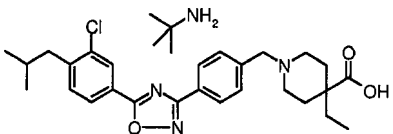
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
3		468.23	como forma libre PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 400.13 MHz; ppm) 0.97 (d, J=5.99 Hz, 6H); 1.30 (s, 3H); 1.74-1.88 (br t, 2H); 2.00-2.12 (br m, 1H); 2.35 (d, J=14.49 Hz, 2H); 2.69-2.77 (br d, 2H); 2.89-3.01 (br t, 2H); 3.48-3.59 (br d, 2H); 4.28 (s, 2H); 7.48- 7.43 (br d, 1H); 7.54- 7.62 (br d, 2H); 7.99- 8.05 (br d, 1H); 8.18- 8.27 (br d, 3H) Un protón intercambiable

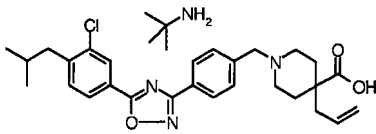
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
7		480.23	Como forma libre PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz; ppm) 1.29 (s, 3H); 1.57-1.67 (br m, 2H); 1.72-1.92 (br m, 6H); 2.12-2.22 (br m, 2H); 2.31 (d, J=14.60 Hz, 2H); 2.88 (t, J=12.50 Hz, 2H); 3.48- 3.58 (br m, 3H); 4.36 (s, 2H); 7.50 (d, J=7.15 Hz, 1H); 7.55 (d, J=7.95 Hz, 2H); 8.04 (d, J=8.00 Hz, 1H); 8.18-8.26 (br m, 3H) Un protón intercambiable

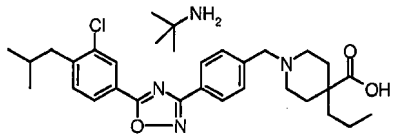
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
8		488.24	Como forma libre PMR:CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz; δ ppm) 1.29 (s, 3H); 1.81-1.90 (br t, 2H); 2.31 (d, J=14.40 Hz, 2H); 2.86-2.95 (br t, 2H); 3.46-3.53 (br d, 2H); 4.26 (s, 2H); 7.43-7.53 (br m, 5H); 7.55-7.64 (m, 3H); 8.16 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.00 Hz, 1H); 8.25 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.35 (s, J=0.90 Hz, 1H); Un protón intercambiable

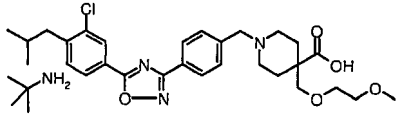
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
9		510.21	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +D ₂ O; 500.13 MHz; δ ppm) 1.28 (s, 9H); 1.55-1.65 (br m, 4H); 1.71-1.80 (br m, 2H); 1.80-1.89 (br m, 2H); 2.10-2.18 (br m, 4H); 2.38-2.46 (br t, 2H); 2.71-2.77 (br d, 2H); 3.29 (s, 3H); 3.41 (s, 2H); 3.46- 3.56 (m, 1H); 3.63 (s, 2H); 7.44-7.51 (m, 3H); 8.01 (d, J=8.30 Hz, 1H); 8.08 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.18 (d, J=0.90 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

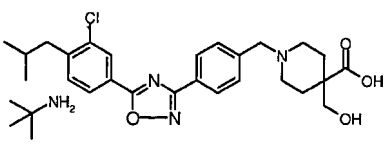
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
10		524.21	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ + CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 1.29- 1.31 (s fusionado en m, 10H); 1.37-1.54 (m, 4H); 1.54-1.63 (m, 2H); 1.78- 1.85 (br d, 1H); 1.91 (t, J=13.20 Hz, 4H); 2.13 (d, J=13.45 Hz, 2H); 2.37 (t, J= 10.20 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.06-3.14 (m, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.40 (s, 2H); 3.64 (s, 2H); 7.46-7.52 (m, 3H); 8.05 (dd, J ₁ =8.20 Hz, J ₂ =1.50 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.19 (d, J=1.35 Hz, 1H) Tres protones intercambiables.

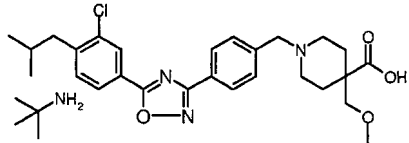
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
11		481.94	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.85 (t, J=7.45 Hz, 3H); 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.42-1.57 (m, 4H); 2.01-2.08 (m, 1H); 2.12 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.27 (t, J=11.00 Hz, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.75-2.82 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 7.38 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.02 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.40 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.10 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

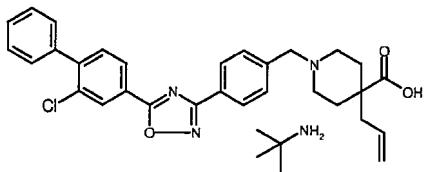
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
12		493.94	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.55 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.48-1.56 (br t, 2H); 2.00-2.13 (m, 3H); 2.24-2.34 (m, 4H); 2.70 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.72-2.79 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 4.98-5.06 (m, 2H); 5.73-5.83 (m, 1H); 7.38 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.15 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.25 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

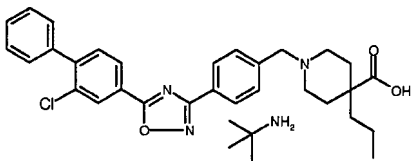
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
13		495.95	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.79 (t, J=7.10 Hz, 3H); 0.89 (d, J=6.55 Hz, 6H); 1.15 (s, 9H); 1.16-1.24 (br m, 2H); 1.33-1.45 (br m, 4H); 1.92-2.00 (m, 1H); 2.00-2.07 (br d, 2H); 2.12 (br t, 2H); 2.63 (d, J= 7.20 Hz, 2H); 2.64-2.71 (br d, 2H); 3.50 (s, 2H); 7.30 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.39 (d, J=7.95 Hz, 2H); 7.94 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.02 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.12 (s, 1H) Tres protones intercambiables

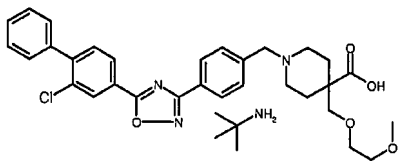
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
14		542.04	como sal de t-butil- amina PMR:(CDCl ₃ ; 400.13 MHz; δ ppm) 0.96 (d, J=6.61 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.53-1.63 (br t, 2H); 1.98-2.08 (m, 1H); 2.13-2.22 (br d, 2H); 2.35-2.44 (br t, 2H); 2.69 (d, J=7.19 Hz, 2H); 2.73-2.80 (br d, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.49 (s, 2H); 3.42-3.60 (br d, 4H); 3.62 (s, 2H); 7.35 (7.97 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.04 Hz, 2H); 8.00 (dd, J ₁ =7.99 Hz, J ₂ = 1.17 Hz, 1H); 8.09 (d, J=8.08 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.03 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

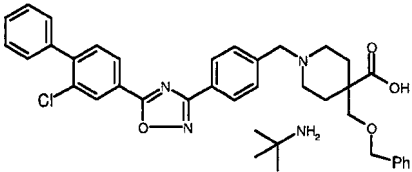
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
15		483.96	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz; ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.39 (s, 9H); 1.84- 1.95 (br t, 2H); 2.00- 2.11 (m, 1H); 2.31 (d, J= 14.60 Hz, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 3.02 (d, J=12.60 Hz, 2H); 3.54 (d, J=11.80 Hz, 2H); 3.66 (s, 2H); 4.27 (s, 2H); 7.39 (d, J= 7.95 Hz, 1H); 7.58 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.55 Hz, 1H); 8.19-8.25 (m, 3H) Cuatro protones intercambiables

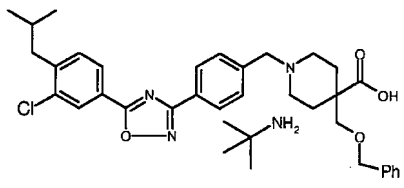
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
16		498.19	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl₃ +CD₃OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.62 Hz, 6H); 1.29 (s, 9H); 1.53-1.63 (br m, 2H); 1.98-2.09 (m, 1H); 2.09-2.17 (br d, 2H); 2.37 (t, J=10.67 Hz, 2H); 2.70 (d, J=7.21 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.30 (s, 3H); 3.39 (s, 2H); 3.63 (s, 2H); 7.38 (d, J=7.99 Hz, 1H); 7.49 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.01 (dd, J₁=7.91 Hz, J₂=1.36 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.28 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

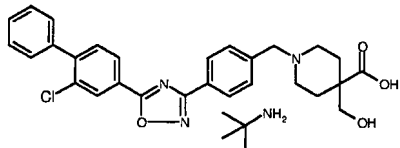
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
17		513.93	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 1.28 (s, 9H); 1.50-1.58 (br t, 2H); 2.11 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.26 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.28-2.36 (br t, 2H); 2.76-2.83 (br d, 2H); 3.63 (s, 2H); 4.99-5.07 (m, 2H); 5.73-5.82 (m, 1H); 7.43-7.52 (m, 7H); 7.55 (d, J=8.05 Hz, 1H); 8.12 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ = 1.60 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.50 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

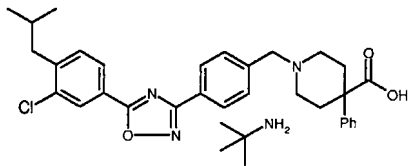
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
18		515.95	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.88 (t, J=7.15 Hz, 3H); 1.25 (s, 9H); 1.27-1.34 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 4H); 2.13 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.26 (t, J=10.90 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 7.43- 7.52 (m, 7H); 7.55 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.12 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.25 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

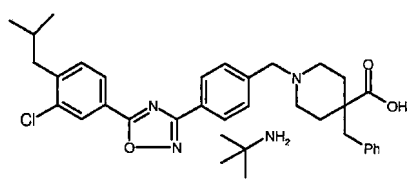
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
19		561.99	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ ; 400.13 MHz; δ ppm) 1.31 (s, 9H); 1.52-1.62 (br t, 2H); 2.13-2.22 (br d, 2H); 2.34-2.45 (br t, 2H); 2.73-2.82 (br d, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.48 (s, 2H); 3.52-3.59 (br s, 4H); 3.62 (s, 2H); 7.41-7.56 (m, 8H); 8.09-8.17 (m, 3H); 8.34 (s, 1H) Tres protones intercambiables

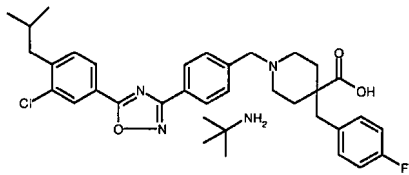
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
20		594.00	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ ; 500.13 MHz; δ ppm) 1.21 (s, 9H); 1.60- 1.68 (br t, 2H); 2.17 (d, J=13.45 Hz, 2H); 2.37-2.47 (br t, 2H); 2.71-2.78 (br d, 2H); 3.49 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 4.48 (s, 2H); 7.28- 7.32 (m, 5H); 7.43-7.50 (m, 7H); 7.52 (d, J=8.00 Hz, 1H); 8.09 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.13 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.70 Hz, 1H); 8.32 (d, J=1.50 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

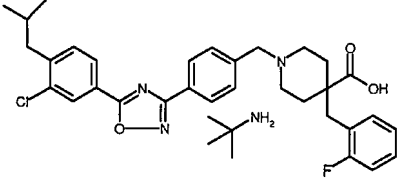
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
21		574.03	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+D ₂ O; 500.13 MHz; ppm) 0.96 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.21 (s, 9H); 1.57-1.66 (br t, 2H); 1.98-2.07 (m, 1H); 2.15 (d, J=13.15 Hz, 2H); 2.38-2.48 (br t, 2H); 2.66-2.75 (d fusionado en m, 4H); 3.49 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 4.47 (s, 2H); 7.23- 7.31 (m, 5H); 7.35 (d, J=8.10 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.10 Hz, 2H); 7.99 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.15 Hz, 1H); 8.07 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.19 (d, J=1.45 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

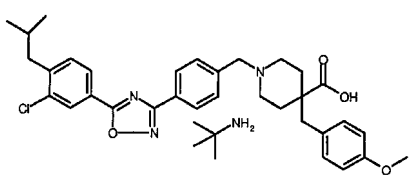
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
22		503.91	como sal de t-butil- amina PMR:CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz; δ ppm) 1.38 (s, 9H); 1.87-1.97 (br t, 2H); 2.30 (d, J=14.55 Hz, 2H); 2.99 (t, J=12.50 Hz, 2H); 3.53 (d, J=12.05 Hz, 2H); 3.65 (s, 2H); 4.26 (s, 2H); 7.43-7.50 (m, 5H); 7.56 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.60 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.35 Hz, 1H); 8.25 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.35 (d, J=1.50 Hz, 1H) Cuatro protones intercambiables

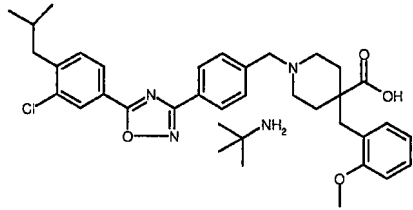
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
23		530.19	como sal de t-butil- amina PMR:CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz; δ ppm) 0.98 (d, J=6.65 Hz, 6H); 1.37 (s, 9H); 2.01-2.11 (m, 1H); 2.18-2.27 (br dt, 2H); 2.72 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.81 (d, J=13.90 Hz, 2H); 3.05 (t, J=12.90 Hz, 2H); 3.65- 3.72 (br d, 2H); 4.32 (s, 2H); 7.33-7.39 (m, 5H); 7.40 (d, J=8.05 Hz, 1H); 7.60 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.03 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.60 Hz, 1H); 8.20-8.27 (m, 3H) Tres protones intercambiables

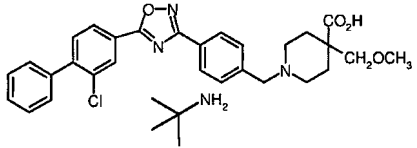
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
24		544.22	como sal de t-butil- amina PMR:CDCl₃+CD₃OD+TFA; 500.13 MHz; δ ppm) 0.86 (d, J=6.50 Hz, 6H); 1.31 (s, 9H); 1.82-1.98 (m, 3H); 2.21-2.27 (br d, 2H); 2.61 (d, J=7.15 Hz, 2H); 2.71-2.84 (s fusionado en m, 4H); 3.50-3.57 (br d, 2H); 4.17 (s, 2H); 6.92-6.98 (br d, 2H); 7.13-7.17 (br s, 3H); 7.29 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.42 (d, J=7.85 Hz, 2H); 7.90 (d, J=7.80 Hz, 1H); 8.10 (d, J=3.55 Hz, 3H) Tres protones intercambiables

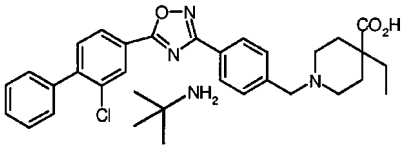
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
25		562.17	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz; δ ppm) 0.98 (d, J=6.65 Hz, 6H); 1.40 (s, 9H); 1.83-1.93 (br dt, 2H); 2.02-2.10 (m, 1H); 2.30-2.35 (br d, 2H); 2.74 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.88 (s, 2H); 2.96 (t, J=13.05 Hz, 2H); 3.52-3.58 (br d, 2H); 4.28 (s, 2H); 6.96 (t, J=8.65 Hz, 2H); 7.04- 7.09 (m, 2H); 7.42 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.57 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.03 (dd, J ₁ =7.85 Hz, J ₂ =1.75 Hz, 1H); 8.20-8.24 (m, 3H) Tres protones intercambiables

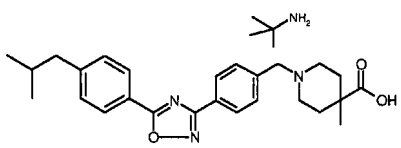
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
26		562.19	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl₃+CD₃OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.53-1.61 (br t, 2H); 2.01-2.13 (m, 3H); 2.22-2.28 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.77-2.84 (br d, 2H); 2.88 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 6.95-7.04 (m, 2H); 7.13-7.22 (m, 2H); 7.38 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.02 (dd, J₁=7.90 Hz, J₂=1.40 Hz, 1H); 8.08 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.40 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

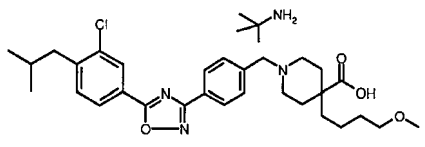
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
27		574.23	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz; δ ppm) 0.98 (d, J=6.45 Hz, 6H); 1.37 (s, 9H); 1.82-1.91 (m, 2H); 2.03-2.10 (m, 1H); 2.27-2.34 (br d, 2H); 2.73 (d, J=7.10 Hz, 2H); 2.84 (s, 2H); 2.88-2.97 (br t, 2H); 3.47-3.53 (br d, 2H); 3.78 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 6.81 (d, J =8.35 Hz, 2H); 7.02 (d, J=8.25 Hz, 2H); 7.40-7.44 (br d, 1H); 7.57 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.03 (d, J=7.90 Hz, 1H); 8.20-8.25 (br d, 3H) Tres protones intercambiables

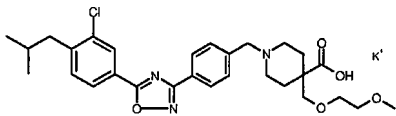
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
28		574.23	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.55 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.53-1.61 (br t, 2H); 2.01-2.10 (m, 3H); 2.20-2.26 (br t, 2H); 2.70 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.78-2.82 (br d, 2H); 2.90 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 6.80- 6.85 (m, 2H); 7.10-7.18 (m, 2H); 7.37 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.45 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.01 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.08 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.20 (s, 1H) Tres protones intercambiables

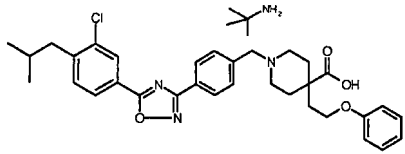
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
29		518.17	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 400.13 MHz; δ ppm) 1.30 (s, 9H); 1.53-1.64 (br m, 2H); 2.10-2.18 (br d, 2H); 2.33-2.42 (br t, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.31 (s, 3H); 3.37- 3.43 (br s, 2H); 3.64 (s, 2H); 7.42-7.53 (m, 7H); 7.53 (d, J=10.31 Hz, 1H); 8.11-8.18 (m, 3H); 8.34 (d, J=1.17 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

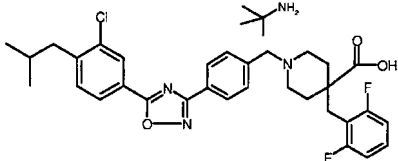
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
30		502.19	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl₃+CD₃OD+TFA; 400.13 MHz; δ ppm) 0.88 (t, J=7.34 Hz, 3H); 1.40 (s, 9H); 1.60-1.70 (m, 2H); 1.73-1.85 (br t, 2H); 2.37 (d, J=14.65 Hz, 2H); 2.93 (t, J=12.51 Hz, 2H); 3.57 (d, J=12.32 Hz, 2H); 4.29 (s, 2H); 7.43-7.54 (br m, 4H); 7.56-7.62 (m, 3H); 8.23-8.28 (br d, 2H); 8.34-8.37 (br s, 1H) Dos protones se fusionan entre 8.1-8.2, Tres protones intercambiables

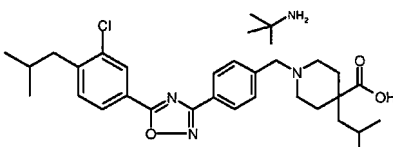
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
31		434.18	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl₃+CD₃OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.93 (d, J=6.50 Hz, 6H); 1.16 (s, 3H); 1.28 (s, 9H); 1.46- 1.55 (br m, 2H); 1.89- 1.99 (m, 1H); 2.09-2.15 (br d, 2H); 2.31-2.39 (br t, 2H); 2.58 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.70- 2.78 (br d, 2H); 3.64 (s, 2H); 7.34 (d, J=7.15 Hz, 2H); 7.48 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.09-8.14 (m, 4H) Tres protones intercambiables

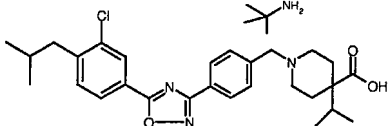
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
32		540.23	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.56 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.29-1.36 (br m, 2H); 1.41-1.58 (m, 6H); 2.00-2.09 (m, 1H); 2.11- 2.18 (br d, 2H); 2.21- 2.29 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.19 Hz, 2H); 2.74-2.81 (br d, 2H); 3.31 (s, 3H); 3.36-3.40 (br m, 2H); 3.59 (s, 2H); 7.39 (d, J=8.02 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.04 Hz, 2H); 8.02 (d, J=6.90 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.04 Hz, 2H); 8.21 (s, 1H) Tres protones intercambiables

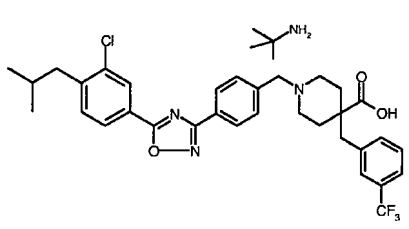
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
33		542.04	Como sal potásica: PMR: (CDCl₃+CD₃OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.96 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.39-1.46 (br t, 2H); 2.00-2.09 (m, 1H); 2.10-2.16 (br d, 2H); 2.22-2.30 (br t, 2H); 2.65-2.72 (d fusionado en m, 4H); 3.35 (s, 3H); 3.43 (s, 2H); 3.50-3.56 (m, 6H); 7.37 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.01 (dd, J₁=7.90 Hz, J₂=1.45 Hz, 1H); 8.09 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.40 Hz, 1H)

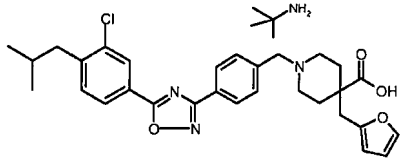
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
34		574.21	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 400. 13 MHz; δ ppm) 0.96 (d, J=6.53 Hz, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.86-1.98 (br t, 2H); 1.98-2.10 (m, 1H); 2.13-2.20 (br t, 2H); 2.50-2.58 (br d, 2H); 2.71 (d, J=7.16 Hz, 2H); 3.06 (t, J=13.04 Hz, 2H); 3.60-3.67 (br d, 2H); 4.02-4.09 (br t, 2H); 4.33 (s, 2H); 6.78 (d, J=8.13 Hz, 2H); 6.95 (t, J= 7.27 Hz, 1H); 7.21-7.27 (br t, 2H); 7.41 (d, J=8.01 Hz, 1H); 7.56 (d, J=7.84 Hz, 2H); 8.00 (d, J=7.87 Hz, 1H); 8.16-8.22 (m, 3H) Tres protones intercambiables

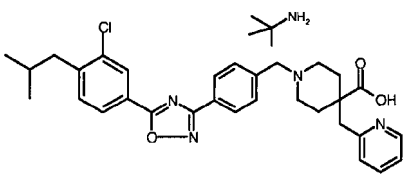
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
35		580.18	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.55 Hz, 6H); 1.28 (s, 9H); 1.49-1.57 (br t, 2H); 2.00-2.07 (m, 1H); 2.12-2.22 (m, 4H); 2.70 (d, J=7.15 Hz, 2H); 2.80-2.85 (br d, 2H); 2.90 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 6.83 (t, J=7.40 Hz, 2H); 7.11-7.19 (m, 1H); 7.38 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.44 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.40 Hz, 1H); 8.07 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.20 (s, 1H) Tres protones intercambiables

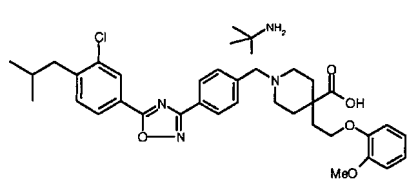
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
36		510.28	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl₃+CD₃OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6H); 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.30 (s, 9H); 1.46 (d, J=5.85 Hz, 2H); 1.48-1.56 (m, 2H); 1.68-1.77 (m, 1H); 2.00- 2.09 (m, 1H); 2.12-2.09 (br d, 2H); 2.27-2.35 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.75- 2.81 (br d, 2H); 3.61 (s, 2H); 7.39 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.49 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.02 (dd, J₁=7.95 Hz, J₂=1.60 Hz, 1H); 8.11 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.45 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

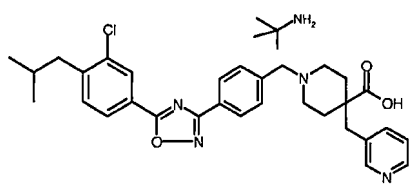
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
37		496.28	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz; δ ppm) 0.94 (d, J=6.80 Hz, 6H); 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.43 (s, 9H); 1.83-1.92 (m, 1H); 1.95-2.10 (m, 3H); 2.33 (d, J=14.25 Hz, 2H); 2.72 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.83-2.94 (br t, 2H); 3.57-3.64 (br d, 2H); 4.29 (s, 2H); 7.40 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.62-7.66 (br d, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.55 Hz, 1H); 8.20- 8.24 (br m, 3H) Tres protones intercambiables

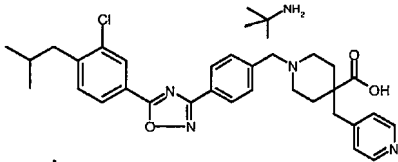
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
38		612.20	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz; δ ppm) 0.98 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.42 (s, 9H); 1.96-2.10 (m, 3H); 2.31 (d, J=14.50 Hz, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.85 (t, J=12.25 Hz, 2H); 2.98 (s, 2H); 3.59-3.65 (br d, 2H); 4.26 (s, 2H); 7.26-7.33 (m, 1H); 7.35- 7.37 (br s, 1H); 7.38- 7.44 (m, 2H); 7.51-7.56 (br d, 3H); 8.02 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.25 Hz, 1H); 8.20-8.25 (br d, 3H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
39		534.14	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.54-1.62 (br t, 2H); 2.00-2.08 (m, 1H); 2.08-2.14 (br d, 2H); 2.27-2.36 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.73-2.79 (br d, 2H); 2.87 (s, 2H); 3.38 (s, 2H); 6.04 (d, J=3.05 Hz, 1H); 6.23-6.27 (m, 1H); 7.27 (d, J=0.95 Hz, 1H); 7.38 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.02 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.55 Hz, 1H); 8.09 (d, J=8.15 Hz, 2H), 8.21 (d, J=1.30 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

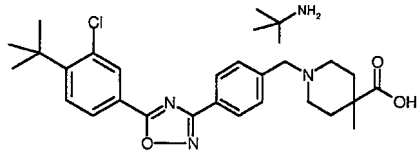
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
40		545.13	como sal de t-butil-amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.50 Hz, 6H); 1.27 (s, 9H); 1.54-1.62 (br t, 2H); 2.00-2.08 (m, 1H); 2.08-2.14 (br d, 2H); 2.29-2.38 (br t, 2H); 2.70 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.75-2.83 (br d, 2H); 3.00 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 7.14-7.19 (m, 1H); 7.23 (d, J=7.80 Hz, 1H); 7.38 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.10 Hz, 2H); 7.62 (dt, J ₁ =7.75 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.01 (dd, J ₁ =7.85 Hz, J ₂ =1.30 Hz, 1H); 8.09 (d, J=8.15 Hz, 2H), 8.20-8.22 (br s, 1H); 8.39-8.42 (br d, 1H) Tres protones intercambiables

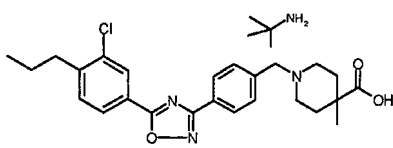
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
41		604.12	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.28 (s, 9H); 1.56-1.66 (br m, 2H); 2.00-2.10 (m, 3H); 2.16-2.23 (br d, 2H); 2.29-2.37 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.61 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 4.08 (t, J=7.65 Hz, 2H); 6.84-6.92 (m, 4H); 7.38 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.10 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.00 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

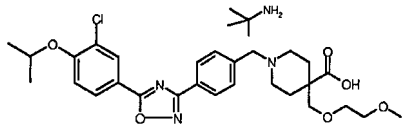
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
42		545.16	como sal de t-butil- amina PMR: (Piridina-d ₅ ; 500.13 MHz; δ ppm) 0.90 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.23 (s, 9H); 1.72-1.81 (m, 2H); 1.92-2.02 (m, 1H); 2.39- 2.51 (br m, 4H); 2.62 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.81-2.89 (br m, 2H); 3.05 (s, 2H); 3.53 (s, 2H); 7.17-7.21 (m, 1H); 7.36 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.64 (d, J=8.05 Hz, 2H); 7.67-7.70 (br d, 1H); 8.08 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.65 Hz, 1H); 8.32 (d, J=1.60 Hz, 1H); 8.40 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.61-8.64 (br m, 1H); 8.82-8.85 (br d, 1H) Tres protones intercambiables

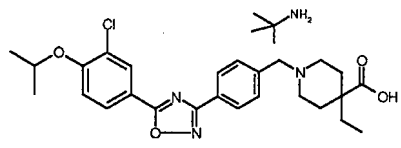
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
43		545.14	como sal de t-butil- amina PMR:(Piridina-d ₅ ; 500.13 MHz; δ ppm) 0.90 (d, J=6.65 Hz, 6H); 1.21 (s, 9H); 1.72-1.81 (m, 2H); 1.92-2.02 (m, 1H); 2.39-2.47 (br d, 2H); 2.49 (t, J=11.10 Hz, 2H); 2.62 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.82-2.89 (br m, 2H); 3.04 (s, 2H); 3.54 (s, 2H); 7.32 (d, J=5.80 Hz, 2H); 7.37 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.65 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.08 (dd, J ₁ =7.85 Hz, J ₂ = 1.50 Hz, 1H); 8.32 (d, J=1.45 Hz, 1H); 8.40 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.67 (d, J=5.70 Hz, 2H); Tres protones intercambiables

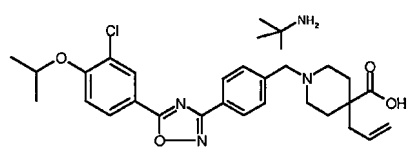
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
44		470.11	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl₃ + CD₃OD; 500.13 MHz; δ ppm) 1.18 (s, 3H); 1.26 (s, 9H); 1.45 (d, J=6.05 Hz, 6H); 1.47-1.53 (br m, 2H); 2.09-2.16 (br d, 2H); 2.27-2.36 (br t, 2H); 2.68-2.76 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 4.74 (quinteto, J=6.10 Hz, 1H); 7.09 (d, J=8.80 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.06-8.12 (m, 3H); 8.23 (d, J=2.00 Hz, 1H); Tres protones intercambiables

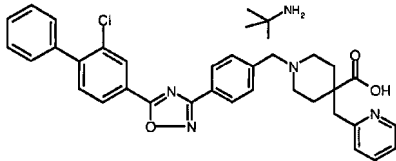
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
45		468.11	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 1.16 (s, 3H); 1.28 (s, 9H); 1.46- 1.54 (m, 2H); 1.54 (s, 9H); 2.08-2.16 (br d, 2H); 2.30-2.38 (br t, 2H); 2.70-2.77 (br s, 2H); 3.63 (s, 2H); 7.49 (d, J=8.15 Hz, 2H); 7.63 (d, J=8.35 Hz, 1H); 8.02 (dd, J ₁ = 8.30 Hz, J ₂ =1.75 Hz, 1H); 8.11 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.19 (d, J= 1.80 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

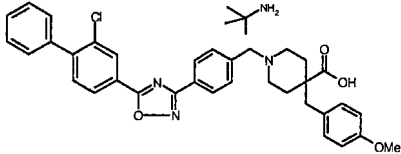
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
46		454.12	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl₃+CD₃OD; 200.13 MHz; δ ppm) 1.02 (t, J=7.26 Hz, 3H); 1.17 (s, 3H); 1.27 (s, 9H); 1.40-1.58 (br m, 2H); 1.61-1.81 (m, 2H); 2.03- 2.19 (br d, 2H); 2.23- 2.40 (br t, 2H); 2.62- 2.87 (br m, 4H); 3.61 (s, 2H); 7.42 (d, J=8.08 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.26 Hz, 2H); 8.02 (d, J₁=7.94 Hz J₂=1.72 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.68 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

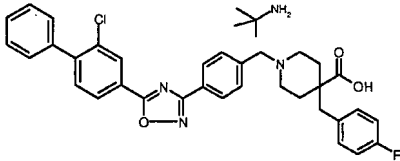
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
47		544.15	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+D ₂ O; 200.13 MHz; δ ppm) 1.29 (s, 9H); 1.45 (d, J=6.02 Hz, 6H); 1.50-1.63 (br d, 2H); 2.06-2.21 (br d, 2H); 2.28-2.44 (br t, 2H); 2.63-2.79 (br d, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.44-3.62 (dos singletes fusionados en triplete, 8H); 4.73 (septeto, J=6.08 Hz, 1H); 7.08 (d, J=8.84 Hz, 1H); 7.48 (d, J= 8.16 Hz, 2H); 8.02- 8.13 (m, 3H); 8.22 (d, J=2.10 Hz, 1H); Tres protones intercambiables

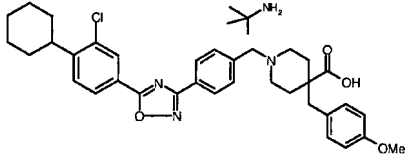
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
48		484.16	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl₃+CD₃OD; 200.13 MHz; δ ppm) 0.85 (t, J=7.32 Hz, 3H); 1.26 (s, 9H); 1.43 (d, J=6.02 Hz, 6H); 1.49-1.61 (m, 4H); 2.03-2.20 (br d, 2H); 2.20-2.36 (br t, 2H); 2.70-2.86 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 4.74 (pentato, J=5.92 Hz, 1H); 7.09 (d, J= 8.74 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.16 Hz, 2H); 8.03-8.13 (m, 3H); 8.23 (d, J=2.10 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

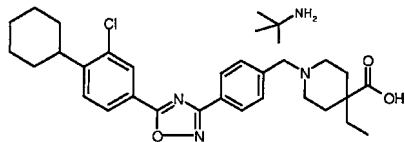
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
49		496.12	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 200.13 MHz; δ ppm) 1.26 (s, 9H); 1.45 (d, J=6.04 Hz, 6H); 1.49-1.62 (br d, 2H); 2.03-2.18 (br d, 2H); 2.23-2.39 (br m, 4H); 2.71-2.83 (br m, 2H); 3.62 (s, 2H); 4.72 (pentato, J=6.10 Hz, 1H); 4.95-5.01 (br s, 1H); 5.01-5.10 (br d, 1H); 5.66-5.90 (m, 1H); 7.06 (d, J=8.90 Hz, 1H); 7.48 (d, J= 8.24 Hz, 2H); 8.01-8.13 (m, 3H); 8.22 (d, J=2.14 Hz, 1H); Tres protones intercambiables

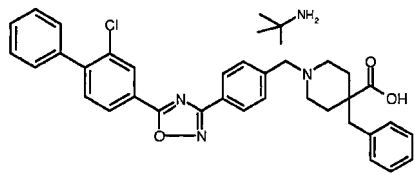
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
50		565.12	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 200.13 MHz; δ ppm) 1.28 (s, 9H); 1.50-1.69 (br m, 2H); 2.01-2.18 (br d, 2H); 2.23-2.42 (br t, 2H); 2.73-2.87 (br d, 2H); 3.00 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 7.12-7.27 (m, 2H); 7.42-7.53 (br m, 7H); 7.55 (d, J=8.04 Hz, 1H); 7.63 (dt, J ₁ =7.68 Hz, J ₂ = 1.82 Hz, 1H); 8.07-8.19 (m, 3H); 8.34 (d, J=1.64 Hz, 1H); 8.38-8.44 (br d, 1H) Tres protones intercambiables

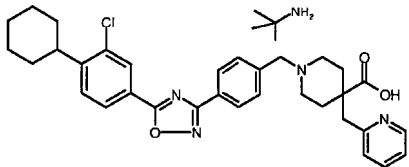
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
51		594.12	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz; δ ppm) 1.42 (s, 9H); 1.84-1.94 (br t, 2H); 2.33-2.40 (br d, 2H); 2.87 (s, 2H); 2.94- 3.02 (br t, 2H); 3.57- 3.63 (br d, 2H); 3.80 (s, 3H); 4.30 (s, 3H); 6.83 (d, J=8.50 Hz, 2H); 7.01 (d, J=8.50 Hz, 2H); 7.44-7.50 (m, 1H); 7.50- 7.54 (m, 3H); 7.56 (d, J=8.10 Hz, 2H); 7.60 (d, J=8.00 Hz, 1H); 8.17 (dd, J ₁ =8.05 Hz, J ₂ =1.40 Hz, 1H); 8.23 (d. J=8.15 Hz, 2H); 8.35 (d, J=1.40 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

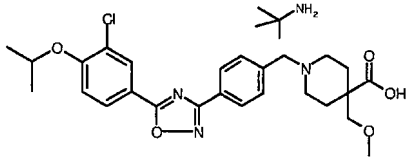
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
52		582.08	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 400.13 MHz; δ ppm) 1.18 (s, 9H); 1.42-1.52 (br t, 2H); 1.98 (d, J=13.14 Hz, 2H); 2.18-2.28 (br t, 2H); 2.68-2.78 (s fusionado en m, 4H); 3.52 (s, 2H); 6.83 (t, J=8.61 Hz, 2H); 7.00- 7.07 (m, 2H); 7.34-7.45 (m, 7H); 7.47 (d, J=8.01 Hz, 1H); 8.03 (d, J=7.99 Hz, 2H); 8.07 (d, J=8.58 Hz, 1H); 8.26 (s, 1H) Tres protones intercambiables

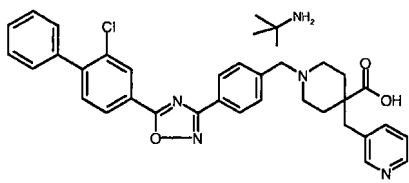
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
53		600.12	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 400.13 MHz; δ ppm) 1.25- 1.55 (s fusionado en m, 15H); 1.78-1.97 (m, 6H); 2.27 (d, J=14.32 Hz, 2H); 2.81-2.91 (s fusionado en m, 4H); 3.07-3.16 (br t, 1H); 3.49-3.56 (br d, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.23 (s, 2H); 6.79 (d, J=8.37 Hz, 2H); 7.48 (d, J=8.17 Hz, 1H); 7.54 (d, J=8.03 Hz, 2H); 8.05 (d, J=8.03 Hz, 1H); 8.19-8.25 (s fusionado en d, 3H) Dos protones se fusionan entre 6.94-7.03 Tres protones intercambiables

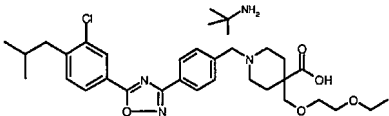
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
54		508.07	como sal de t-butill- amina PMR: (Piridina-d ₅ ; 400.13 MHz; δ ppm) 1.01 (t, J=7.38 Hz, 3H); 1.17 (s, 9H); 1.27-1.43 (br m, 5H); 1.60-1.71 (br m, 3H) 1.71-1.80 (br m, 5H); 1.80-1.86 (br d, 2H); 2.42-2.52 (br t, 2H); 2.78-2.87 (br d, 2H); 3.03-3.12 (br t, 1H); 3.53 (s, 2H); 7.47 (d, J=8.13 Hz, 1H); 7.65 (d, J=7.92 Hz, 2H); 8.14 (d, J=8.10 Hz, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.39 (d, J=8.00 Hz, 2H) Tres protones intercambiables

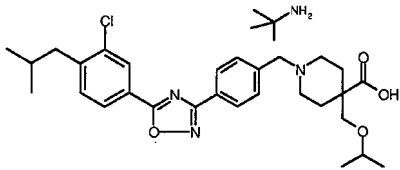
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
55		564.12	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 1.26 (s, 9H); 1.53-1.61 (br t, 2H); 2.05-2.12 (br d, 2H); 2.22-2.29 (br t, 2H); 2.76-2.83 (br d, 2H); 2.84 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 7.13-7.20 (m, 3H); 7.20-7.25 (m, 2H); 7.43-7.53 (m, 7H); 7.56 (d, J=8.00 Hz, 1H); 8.11 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.30 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

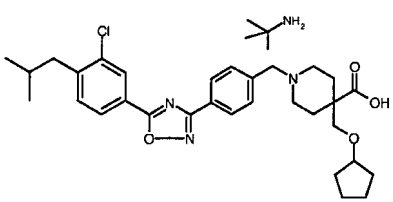
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
56		571.15	como sal de t-butil- amina PMR: (Piridina-d₅; 400.13 MHz; δ ppm) 1.18 (s, 9H); 1.27-1.40 (br m, 5H); 1.63-1.71 (br d, 1H); 1.71-1.87 (br m, 4H); 1.91-2.12 (br t, 2H); 2.48-2.58 (br t, 4H); 2.82-2.92 (br d, 2H); 3.03-3.12 (br t, 1H); 3.39 (s, 2H); 3.53 (s, 2H); 7.04-7.10 (m, 1H); 7.35 (d, J=7.71 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.17 Hz, 1H); 7.52 (t, J=7.63 Hz, 1H); 7.62 (d, J=7.95 Hz, 2H); 8.15 (d, J=7.19 Hz, 1H); 8.32 (d, J=1.12 Hz, 1H); 8.37 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.65 (d, J=3.80 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

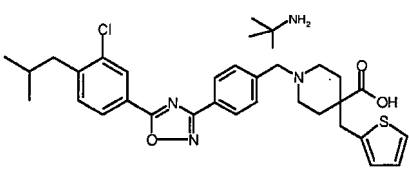
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
57		500.12	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl₃+CD₃OD; 400.13 MHz; δ ppm) 1.26 (s, 9H); 1.45 (d, J=6.00 Hz, 6H); 1.53-1.61 (m, 2H); 2.10-2.17 (br d, 2H); 2.35 (t, J=10.90 Hz, 2H); 2.72-2.81 (br d, 2H); 3.31 (s, 3H); 3.40 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 4.75 (septato, J=6.10 Hz, 1H); 7.10 (d, J=8.85 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.06-8.12 (m, 3H); 8.23 (d, J=1.95 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

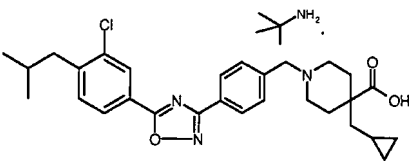
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
58		565.11	como sal de t-butil- amina PMR: (Piridina-d ₅ ; 500.13 MHz; δ ppm) 1.15 (s, 9H); 1.77 (t, J=10.85 Hz, 2H); 2.40-2.47 (br m, 4H); 2.84-2.87 (br d, 2H); 3.04 (s, 2H); 3.53 (s, 2H); 7.18-7.20 (br m, 1H); 7.45-7.60 (br m , 6H); 7.64-7.68 (br m, 3H); 8.20 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ = 1.7 Hz, 1H); 8.41-8.45 (br m, 3H); 8.63 (dd, J ₁ =4.75 Hz, J ₂ = 1.55 Hz, 1H); 8.83 (d, J=1.75 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

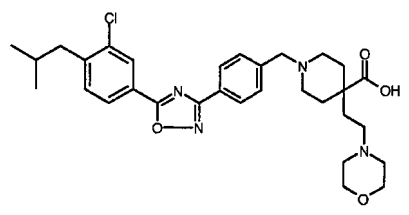
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
59		556.18	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.19 (t, J=7.05 Hz, 3H); 1.29 (s, 9H); 1.53-1.62 (br t, 2H); 2.00-2.10 (m, 1H); 2.10-2.16 (br d, 2H); 2.36 (t, J=10.85 Hz, 2H); 2.71 (d, J= 7.25 Hz, 2H); 2.73-2.80 (br d, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.53 (q, J= 7.05 Hz, 2H); 3.55-3.58 (br s, 4H); 3.62 (s, 2H); 7.39 (d, J= 8.00 Hz, 1H); 7.49 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.02 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.10 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

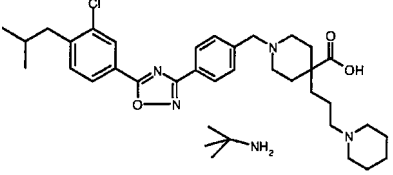
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
60		526.18	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 400.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.64 Hz, 6H); 1.10 (d, J=6.08 Hz, 6H); 1.27 (s, 9H); 1.56-1.66 (br m, 2H); 1.99-2.08 (m, 1H); 2.07-2.14 (br d, 2H); 2.30-2.39 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.73-2.80 (br d, 2H); 3.38 (pentato, J=1.64 Hz, 1H); 3.44 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 7.38 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.24 Hz, 2H); 8.02 (dd, J1=7.92 Hz, J2=1.72 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.24 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.68 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

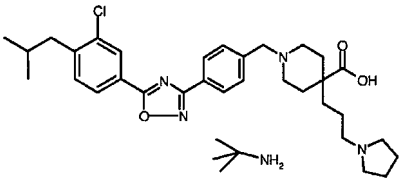
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
61		552.17	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.27 (s, 9H); 1.44-1.50 (br m, 2H); 1.57-1.69 (br m, 8H); 1.99-2.07 (m, 1H); 2.07-2.13 (br d, 2H); 2.32-2.39 (br t, 2H); 2.70 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.72-2.79 (br m, 2H); 3.40 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 3.81-3.86 (br m, 1H); 7.37 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.65 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.55 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
62		550.11	como sal de t-butil-amina PMR: (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.28 (s, 9H); 1.56-1.64 (br m, 2H); 2.05 (septato, J=6.75 Hz, 1H); 2.09-2.16 (br d, 2H); 2.33-2.42 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.75-2.82 (br d, 2H); 3.14 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 6.81 (d, J=3.35 Hz, 1H); 6.89 (t, J=3.65 Hz, 1H); 7.10 (d, J=5.25 Hz, 1H); 7.39 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.02 (dd, J1=7.95 Hz, J2=1.45 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.30 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
63		508.18	como sal de t-butil-amina PMR: (CDCl₃+CD₃OD; 500.13 MHz; δ ppm) 0.01-0.06 (br m, 2H); 0.38-0.44 (br m, 2H); 0.64-0.73 (br m, 1H); 0.97 (d, J=6.65 Hz, 6H); 1.28 (s, 9H); 1.44 (d, J=6.70 Hz, 2H); 1.53-1.62 (br t, 2H); 2.05 (septato, J= 6.85 Hz, 1H); 2.17-2.24 (br d, 2H); 2.27-2.37 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.78-2.85 (br d, 2H); 3.63 (s, 2H); 7.40 (d, J=6.50 Hz, 1H); 7.49 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.02 (dd, J₁=7.90 Hz, J₂=1.65 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.60 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
64		567.16	como forma libre PMR: (CDCl₃+CD₃OD+D₂O; 500.13 MHz; δ ppm) 0.97 (d, J=6.65 Hz, 6H); 1.45-1.53 (br dt, 2H); 1.77 (t, J=7.35 Hz, 2H); 2.04 (septato, J=6.75 Hz, 1H); 2.10-2.16 (br d, 2H); 2.27 (t, J=10.70 Hz, 2H); 2.61 (t, J=7.30 Hz, 2H); 2.66-2.75 (br d fusionado con m, 8H); 3.57 (s, 2H); 3.74-3.80 (br t, 4H); 7.36 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.46 (d, J= 8.05 Hz, 2H); 8.01 (dd, J₁=7.94 Hz, J₂=1.55 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.55 Hz, 1H) Un protón intercambiable

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
65		579.18	como sal de t-butil- amina PMR: (CDCl ₃ ; 400.13MHz; δ ppm) 0.96 (d, J=6.64 Hz, 6H); 1.21 (s, 9H); 1.32-1.43 (br m, 4H); 1.60-1.76 (br m, 8H); 2.04 (septato, J=6.84 Hz, 1H); 2.14-2.24 (br m, 8H); 2.61-2.68 (br m, 2H); 2.70 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.72-2.79 (br m, 2H); 3.58 (s, 2H); 7.36 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.44 (d, J=8.24 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.96 Hz, J ₂ =1.76 Hz, 1H); 8.08 (d, J=8.28 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.72 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
66		565.23	como sal de t-butil- amina PMR:(CDCl ₃ ; 400.13 MHz; δ ppm) 0.96 (d, J=6.64 Hz, 6H); 1.20 (s, 9H); 1.30-1.41 (br m, 4H); 1.59-1.70 (br m, 2H); 1.83-1.91 (br s, 6H); 1.98-2.09 (m, 1H); 2.09-2.20 (br m, 6H); 2.70 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.71-2.83 (m, 4H); 3.57 (s, 2H); 7.36 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.43 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.92 Hz, J ₂ =1.68 Hz, 1H); 8.07 (d, J= 8.20 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.64 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

Actividad Biológica

Algunos de los compuestos representativos de la presente invención se probaron para la eficiencia *in vitro* e *in vivo* como se menciona más adelante.

a) Ensayo de Inhibición de 35S-GTPγS

Se realizó la unión a GTP-γ-³⁵S usando 5 µg de proteína de membranas celulares suspendido en Tris-HCl 50 mM, pH 7.5 que contiene MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM y GDP 10 mM. El

radioligando fue 0.025 nM [³⁵S]GTP-γ-S y se determinó la unión no específica en la presencia de 10 mM de GTP-γ-S no radiactivo. Se pueden discriminar los agonistas de los receptores de S1P en el ensayo de unión a [³⁵S] GTP-γ-S. Los agonistas del receptor S1P mejoran la unión específica, en tanto que los agonistas inversos la reducen. La estimulación máxima producida por S1P se tomó como una referencia para definir agonismo completo o parcial y calcular la actividad intrínseca (i.a.) de los compuestos.

Los resultados típicos mostrados en la tabla 1a indican que los compuestos de la invención son capaces de activar los receptores S1P1 con una potencia similar aquella de S1P mismo (es decir, con actividad intrínseca completa y a concentraciones nanomolares) sin afectar significativamente los receptores S1P2 y S1P3.

La Tabla 1b resume la concentración media máxima efectiva (EC50) a los Ejemplos de la presente solicitud.

Adicionalmente, se estableció un ensayo de unión en células HEK293-EDG-1 en estas membranas usando [3H]dihidroS1P. Por análisis Scatchard se identificó un sitio de unión para [3H]dihidroS1P. Tanto S1P como dihidroS1P (un biometabolito de S1P) compiten con [3H]dihidroS1P en células HEK293 transfectadas con una IC₅₀ cercana a 5 ± nM y una capacidad de unión máxima Bmax de 13 pmol/mg de proteína.

b) Valoración de Linfopenia

Se valoró la linfopenia *in vivo*. Se realizaron experimentos en ratones Swiss ayunados/no ayunados y/o ratas Sprague Dawley, ratas Wistar, perros Beagle, monos Cynomolgus. Los compuestos se administraron oralmente en suspensión en carboximetil-celulosa al 0.5-1 % en agua (P/V).

Se tomó sangre en el animal anestesiado/no anestesiado (isoflurano al 4 %) y las muestras se recolectaron en tubos de vacío que contienen EDTA de 1h30 a 72 horas después de la administración para medición de linfopenia.

Después de 10 minutos de agitación, las células se contaron usando el hemocitómetro ABC Vet (Scil vet animal Care) para roedor y perro o el analizador de hematología ADVIA 120 para monos. Se midió el efecto farmacodinámico por la disminución en circulación de linfocitos por el tratamiento de punto de prueba en comparación con parámetros hematológicos de animales de control o versus pre-dosificación en los mismos animales.

c) Evaluación de Actividad para Carga de Bloqueo de hERG

Células HEK293 se transfectaron de manera estable con el gen del receptor hERG humano. Se realizaron ensayos de unión usando 5 μ de membranas celulares que expresan el canal hERG resuspendido en Hepes 10 mM pH 7.4, NaCl 135 mM, ácido DL-aspartico potásico 60 mM, EGTA 1mM, MgCl₂ 0.8 mM, (D+) glucosa 10 mM, BSA al 0.01 %, en un volumen final de 200 μ L. Para la unión a [³H]dofetilida, el volumen de incubación fue 200 μ L y se realizó la incubación 60 minutos a temperatura ambiente bajo agitación continua. Se estimó la unión no específica en presencia de Astemizol 1 μ M. La reacción se terminó por filtración a través de filtros Durapore BV 1.2 pre-remojados en polietilenoimina al 3 % 10 minutos a temperatura ambiente Los filtros se enjuagaron 2 veces con 250 μ L de amortiguador Tris-HCl 25 mM pH 7.4 enfriado con hielo. La radiactividad unida a filtro se midió en un contador de ecintilación líquida con 50 μ L de fluido de

ecintilación. Se uso [³H]Dofetilida en concentraciones en el intervalo de 5 nM.

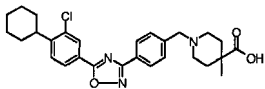
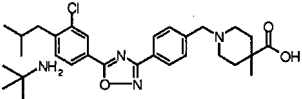
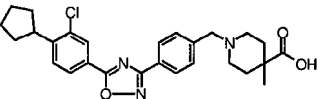
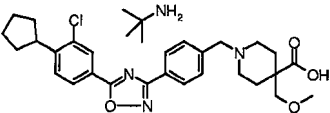
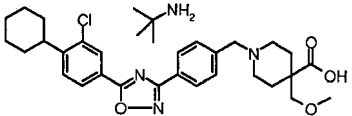
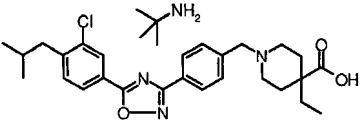
La unión hERG investigada para el uso de [3H]Dofetilida da una Bmax = 3.09 pmoles/mg de proteína y un Kd = 4.24 nM.

No se detectó la unión en membranas de células HEK293 tipo silvestre.

Las Tablas 1 (Tablas 1a y 1b) y 2 muestran los resultados en las pruebas *in vitro* e *in vivo* de algunos de los compuestos representativos de la presente invención

Tabla 1: evaluación *in vitro*

Tabla 1a:

Ej. No.	Estructura	EC50 (nM)			hERG (dofetilida) Ki (µM)
		EDG1	EDG3	EDG5	
1		<1	>1000	>1000	>10
2		<1	-	-	>10
7		<1	581	>1000	>10
9		<1	>1000	>1000	>10
10		<1	610	-	>10
11		<1	198	>1000	>10

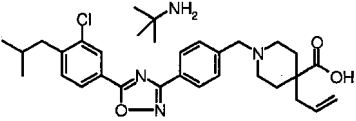
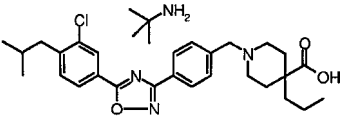
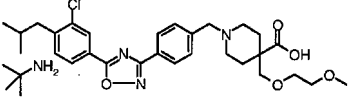
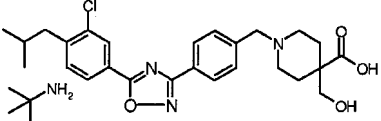
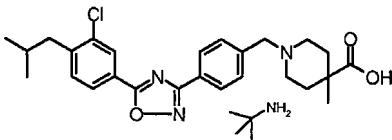
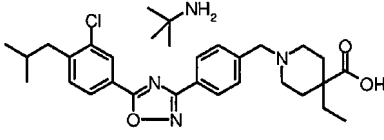
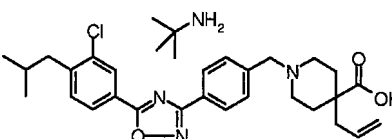
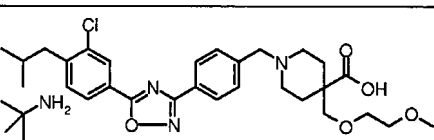
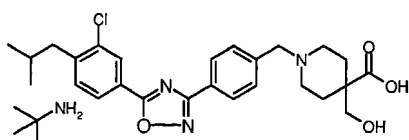
Ej. No.	Estructura	EC50 (nM)			hERG (dofetilida) Ki (µM)
		EDG1	EDG3	EDG5	
12		<1	>1000	>1000	>10
13		<1	>1000	>1000	>10
14		<1	>1000	>1000	>10
15		<1	>1000	>1000	>10

Tabla 1b:

Ej.	EDG1 EC50	Ej.	EDG1 EC50	Ej.	EDG1 EC50	Ej.	EDG1 EC50	Ej.	EDG1 EC50
1	<1	2	<1	4	<1	5	<1	6	<1
7	<1	8	<1	9	<1	10	<1	11	<1
12	<1	13	<1	14	<1	15	<1	16	<1
17	<1	18	<1	19	<1	20	<1	21	<1
22	<1	23	<10	24	<10	25	<1	26	<1
27	<1	28	<1	29	<1	30	<1	31	<10
32	<1	33	<1	34	<1	35	<1	36	<10
37	<1	38	<10	39	<10	40	<1	41	<1
42	<1	43	<1	44	<10	45	<10	46	<1
47	<1	48	<10	49	<1	50	<1	51	<1
52	<1	53	<1	54	<1	55	<1	56	<1

57	<10	58	<1	59	<1	60	<1	61	<1
62	<1	63	<1	64	<10	65	<10	66	<10

Tabla 2: evaluación in vivo

Ej. No.	Estructura	Linfopenia en ratas, % de linfopenia a la dosis dada a 24 hrs.	Especie
2		76 % (0.3mpk)	SD F
11		75 % (0.3mpk)	W F
12		66 % (0.3mpk)	W F
14		72 % (0.3mpk)	W M
15		69 % (0.3mpk)	SD F

W: Wistar SD: Sprague-Dawley M: macho F: hembra

Los resultados anteriores muestran que los compuestos de la presente invención son agonistas de S1P y tienen una alta afinidad por los receptores EDG1 humanos ($EC_{50} \leq$ aproximadamente 2 nM). Los compuestos más preferidos de la invención tienen CE_{50} menor de 1 nM. Los compuestos de

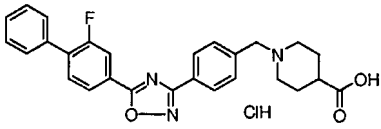
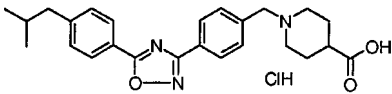
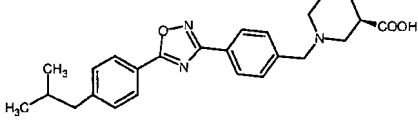
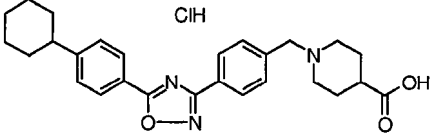
la presente invención poseen aproximadamente una selectividad de 500 veces para los receptores EDG1 con respecto a los receptores EDG3. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención tienen aproximadamente una selectividad de 400 veces para el receptor EDG1 con respecto al canal hERG y por lo tanto se espera que demuestren un mejor perfil de efecto secundario.

Se encontró que los compuestos preferidos de la presente invención exhiben actividad linfopénica *in vivo* cuando se administran oralmente a modelos animales. De manera más preferente, los compuestos de la invención exhibieron actividad linfopénica de más de 50 % a las 8 horas y no se unen al canal hERG, aun a una concentración tan alta como 5µM.

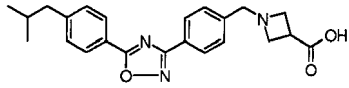
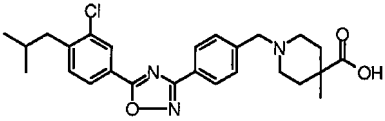
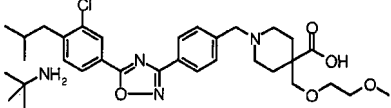
De manera más preferente, los compuestos de la invención que poseen EC50 de menos de 1 nM, tienen una selectividad > 1000 veces para el receptor EDG1 con respecto a EDG3, exhibieron actividad linfopénica *in vivo* de más de 50 % a las 24 horas y no se unen a hERG aún a una concentración tan alta como 10µM.

Ejemplos Comparativos:

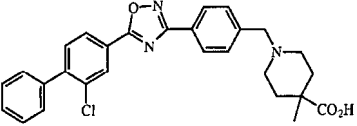
La tabla a continuación muestra que los derivados de carboxilato monosustituido de la WO2008/152149 son pobremente activos *in vitro* como agonistas en el receptor EDG1 humano e inefectivos en producir linfopenia en modelo de rata

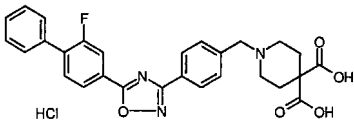
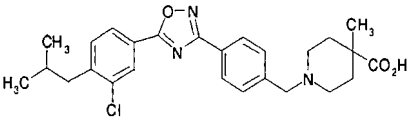
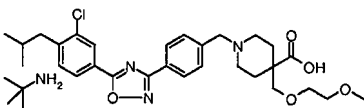
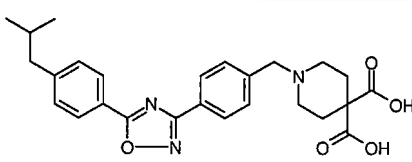
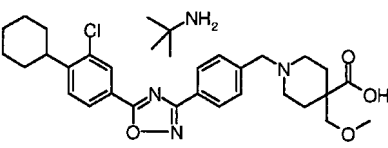
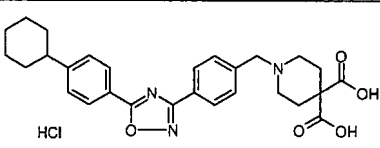
	Compuestos comparativos	EDG1 EC50 (nM)	Linfopenia en ratas, % de linfopenia a 1 mpk/dosis p.o.	
			8 Hrs	24 Hrs
1	 Ejemplo XXIII de WO2008/152149	11.7- 19.8	18 %	-54 %
2	 Ejemplo XXXI de WO2008/152149	57.2	-25 %	-101 %
3	 Ejemplo XII de WO2008/152149	56.6	-24 %	-58 %
4	 Ejemplo XXXVI de WO2008/152149	13.9	2 %	-57 %

Adicionalmente, los compuestos preferidos de la presente invención también muestran una biodisponibilidad sobresaliente. La comparación con un compuesto de WO2003105771 se muestra en la siguiente tabla:

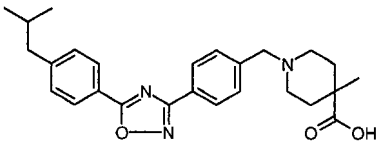
	Estructura	Parámetros farmacocinéticos en ratones Swiss después de administración oral (1 mg/kg p.o.) (n=4)	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-48h) (ng/mL*h)
Compuesto comparativo 5	 Ejemplo 1 de WO2003105771	495	4530
Ejemplo 3		798	13111
Ejemplo 14		843	9241

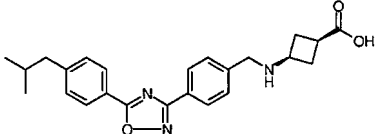
Surge de los valores ED50 *in vivo* posteriores que los derivados representativos de monocarboxilato disustituido de la presente invención exhiben actividad mejorada linfopenia *in vivo* con respecto a sus contrapartes correspondientes de dicarboxilato descritos en la WO 2008/152149:

		ED50 (EDG1) (En ratones)
Ejemplo 8		0.1 mg/kg

Ejemplo comparativo 6	 Ejemplo 3 de WO 2008/152149	0.4 mg/kg
Ejemplo 3		0.2 mg/kg
Ejemplo 14		0.2 mg/kg
Ejemplo comparativo 7	 Ejemplo 1 de WO 2008/152149	1.8 mg/mg
Ejemplo 10		0.2 mg/kg
Ejemplo comparativo 8	 Ejemplo 37 de WO 2008/152149	10 mg/kg

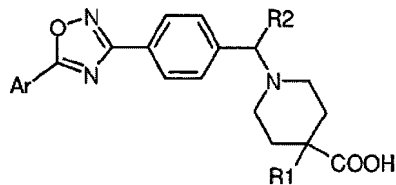
Los compuestos de la invención muestran un mejor perfil de actividad *in vivo* con respecto a sus contrapartes correspondientes de WO 2007/132307, como se evidencia a continuación:

		ED50 (EDG1)
Compuesto de la Invención		40 % a 1 mg/kg

Ejemplo comparativo 9	 Ejemplo 7 de WO 2007/132307	Inactivo en 1 mg/kg
--------------------------	---	------------------------

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque:

Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de halógeno, alquilo, cicloalquilo, -O-alquilo, arilo en donde el alquilo, cicloalquilo, -O-alquilo, arilo puede estar adicionalmente sustituido con halógeno, OH, O-alquilo, CN, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, o alquilo;

R1 representa -X-(Y)_n, donde

-X- se selecciona de -alquil-, -alquenil-, -alquinil-, -aril-, -alquilaril-,

cada Y, idéntico o diferente se selecciona de H, OH, halógeno, -O-alquilo, -O-alquilarilo, -O-alquil-O-alquilo, -O-arilo, heteroarilo, -O-aril(O-alquilo), -O-cicloalquilo, -cicloalquilo, heterociclilo;

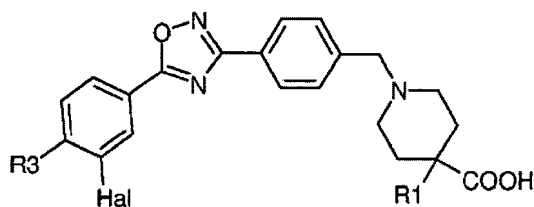
n es 1 a 3;

R2 se selecciona de H, alquilo;

o uno de sus isómeros, sales o ésteres del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Ar es un grupo fenilo disubstituido.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, de la fórmula (II):



(III)

caracterizado porque:

R1 es de conformidad con la reivindicación 1;

R3 se selecciona de halógeno, arilo, cicloalquilo, alquilo, y -O-alquilo;

Hal representa un átomo de halógeno.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R1 se selecciona de:

metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, vinilo, alilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, etoxietoxietilo, fenilo, bencilo, benciloximetilo, benciloxietilo, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{o-F})]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{m-F})]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{p-F})]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{o-OMe})]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{m-OMe})]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{p-OMe})]$, metoxibutilo, metoxietoximetilo, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{o,o-F}_2)]$, $-\text{CH}_2-[\text{Ph}(\text{m-CF}_3)]$, $-\text{CH}_2\text{-furilo}$, $-\text{CH}_2\text{-piridilo}$, (2-metoxi-fenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo, ciclopentiloximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilmetilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R2 es H.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R3 se selecciona de fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo, isopropoxi.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se selecciona de:

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-etilpiperidina-4-carboxílico

ácido 4-alilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-propilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-

oxadiazol-3-il]bencilo}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 4-alilo-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-propilopiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2-metoxietoximetilo)piperidina-4-carboxílico

ácido 4-Benciloximetilo-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}piperidina-4-carboxílico

ácido 4-Benciloximetilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-fenilopiperidina-4-carboxílico

ácido 4-Bencilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2-fluoro-bencilo)-

piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-
[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxi-bencil)-

piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenilo-
[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2-metoxi-bencil)-

piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-etilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(4-Isobutilo-fenilo)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxi-butilo)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetilo)piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2,6-difluoro-bencil)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutilo-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-

oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-trifluorometil-bencilo)-
piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-
[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-furan-2-ilmetil-piperidina-
4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-
piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-4-ilmetil-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(4-ter-butil-3-cloro-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-metilo-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-etoximetil)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

ácido 4-alilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-
fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-

carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-fluoro-bencilo)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

ácido 4-Bencilo-1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-
[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilo-fenil)-
[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-
piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetil-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-
oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil)-piperidina-4-
carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-

oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoximetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentilooximetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilometil-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperidina-4-carboxílico

o sus isómeros, sales o ésteres de los mismos.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se selecciona de:

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-

oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

sal de sodio del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

sal de arginina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

sal de potasio de 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metilpiperidina-4-carboxílico,

ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico,

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-etilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-alilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-propilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-(2-metoxietoximetilo)piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

sal ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-alil-1-{4-[5-(2-clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-propilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-benciloximetilo-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Benciloximetilo-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-hidroximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-fenilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Bencil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(4-metoxi-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencilo}-4-metoximetilpiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etilopiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-butil)-piperidina-4-carboxílico

sal de potasio del ácido de 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilofenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina amino 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(2,6-difluoro-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-isopropilo-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-(3-trifluoro metilo-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-furan-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencilo}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-4-ilmetilo-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-ter-Butilo-3-cloro-fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-etoximetil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenilo)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencilo)-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 4-Bencilo-1-{4-[5-(2-cloro-bifenilo-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilo-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilo-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoximetil-piperidina-4-carboxílico

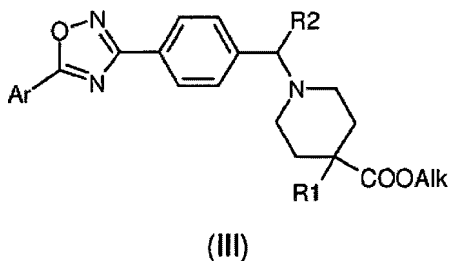
sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentiloximetipiperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetil-piperidina-4-carboxílico

sal de ter-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilometil-piperidina-4-carboxílico o uno de sus

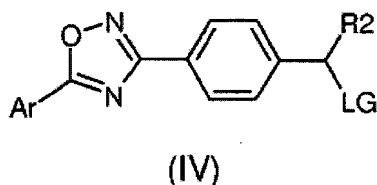
isómeros.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende saponificar un compuesto de la fórmula (III)

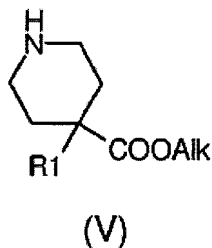


donde Ar, R2, R1 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores) y Alk representa un grupo alquilo C1-C6, opcionalmente seguido por la formación de la sal de adición deseada.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque comprende el paso de preparar el compuesto de la fórmula (III) al acoplar un compuesto de la fórmula (IV):

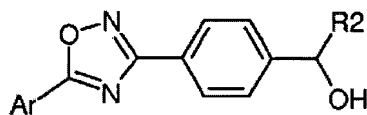


con un compuesto correspondiente de la fórmula (V):



donde Ar, R2, R1 son de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, Alk se define en la reivindicación 9, y LG es un grupo saliente.

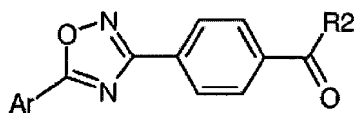
11. El proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque comprende además el paso de preparar el compuesto de la fórmula (IV) en donde LG es un haluro o mesilato, al convertir un compuesto del a fórmula (VI):



(VI)

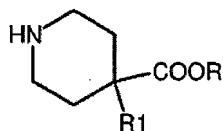
donde Ar y R2 son de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el haluro o mesilato deseado.

12. El proceso de preparación de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

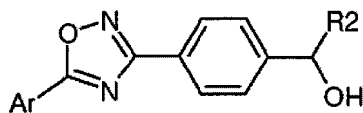
con un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

donde Ar, R2, R1 son de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y R puede ser alquilo, opcionalmente seguido por formar la sal de adición deseada.

13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque comprende además el paso de preparar el compuesto de la fórmula (VII) al oxidar un compuesto de la fórmula (VI):

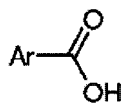


(VI)

donde Ar y R2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

14. El proceso de conformidad con la reivindicación 11 o 13, caracterizado porque comprende además:

(a) preparar el compuesto de la fórmula (VI) R2 es H al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX):



(IX)

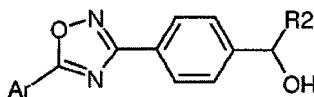
donde Ar de conformidad con de las reivindicaciones 1 a 8,

con N-hidroxi-4-hidroximetilbenzamidina, opcionalmente en la presencia de uno o más agentes activadores y/o acopladores, opcionalmente seguido por

(b) oxidar el compuesto obtenido de la fórmula (VI) (en donde R2 es H) seguido por su reacción con haluro de alquilmagnesio.

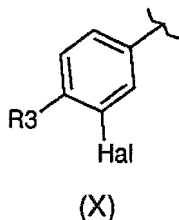
15. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizado porque comprende además el paso adicional de aislar el compuesto obtenido.

16. Un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

caracterizado porque R2 se selecciona de H, alquilo y Ar representa un grupo de la fórmula:



en donde Hal representa un átomo de Cl y R3 se selecciona de halógeno, arilo, cicloalquilo, alquilo.

17. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para usarse en el tratamiento y/o prevención de de rechazo de trasplante, rechazo de injerto de tejido, trastornos inmunitarios, enfermedades autoinmunitarias, uveítis autoinmunitaria, isquemia, condiciones inflamatorias y condiciones inflamatorias crónicas que incluyen artritis reumatoide, asma, polinosis, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, miocarditis, dermatitis atópica, leucemias linfocíticas, linfomas, sepsis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, enfermedades inflamatorias del intestino, diabetes mellitus, glomerulonefritis, aterosclerosis, falla de múltiples órganos, neumonía, isquemia, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección asociada con inflamación, inflamación viral, hepatitis, bronquitis crónica, enfermedad granulomatosa, así como trastornos relacionados a integridad vascular deteriorada, cáncer u otros trastornos.

18. La combinación caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 a 8, con un inmunosupresor que incluye esteroides adrenocorticales, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, inhibidores de calcineurina, anticuerpos bloqueadores del receptor de IL-2, anticuerpos agotadores de células y otras células inmunitarias, anti-TNF, micofenolato, inhibidores de mTOR.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como agonistas de los receptores de S1P (esfingosina-1-fosfato), a composiciones que contienen estos compuesto, al uso de estos compuestos en medicina y su proceso de preparación.

Notaría
Sexta

6

DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ,

COPIA NUMERO 1

DE LA ESCRITURA NUMERO: 2209
FECHA: 10/Mayo/2012

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS



CERTIFICADO
DE GESTIÓN
DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC-3990-1
PRESTACIÓN DEL
SERVICIO PÚBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

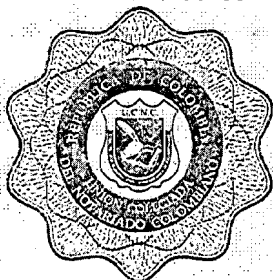


AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2 2 0 9

DOS MIL DOSCIENTOS NUEVE

DE FECHA: DIEZ (10) DE MAYO DEL AÑO DOS MIL DOCE
(2012)OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL CÍRCULO
NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C.

ACTO: PODER

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS

Nit. 860.041.367-3

APODERADOS:

LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

C.C. 35.456.344

NIDIA OSORIO LOPEZ

C.C. 39.787.682

OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA

C.C. 79.524.634

EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY

C.C. 52.006.265

JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL

C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, en la Notaria Sexta (6a) del circulo de Bogota, Distrito Capital, cuyo(a) Notario(a) _____ es el(la) doctor(a) — AMPARO QUINTERO ARTURO — a los — diez (10) — días del mes de — Mayo — del año dos mil doce (2012) se otorga la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: _____

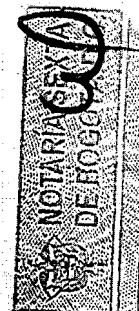
Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: _____

ESTIPULACIONES

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. _____

SEGUNDA: Que **BIOPROJET**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia, domiciliada en 30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris, Francia, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. _____

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, _____



y en desarrollo de la facultad otorgada por **BIOPROJET**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No. 73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

- a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos
- b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del



01

* 1 1 6 8 4 9 3 8 1 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

27 DE MARZO DE 2012 HORA 12:08:07

R034225723

PAGINA: 1 de 3

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRA JUNTA DIRECTIVA DE LA CAMARA DE *
* COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN *
* HACERSE HASTA EL ULTIMO DIA HABIL DE LA SEGUNDA QUINCENA DE ABRIL. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2597. *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS

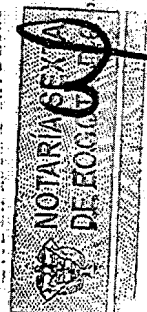
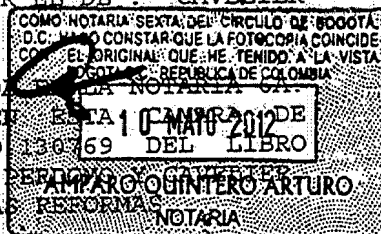
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTA FE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTA FE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA) .--

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.



CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO. 129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO. 215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO. 71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0001000	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0001000	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0001000	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/18	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/26	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/24	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506
915	2011/02/28	0006	BOGOTA D.C.	2011/03/03	00013022

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL



01

* 1 1 6 8 4 9 3 8 2 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

27 DE MARZO DE 2012

HORA 12:08:07

R034225723

PAGINA: 2 de 3

MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

ZAPATA GIRALDO ADRIANA

C.C. 0000000051680061

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 0000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SARMIENTO CHARRY EDNA DARMELY

C.C. 0000000052006265

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOBON FRANCO NATALIA

C.C. 0000000051725514

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

OSORIO LOPEZ NIDIA

C.C. 0000000039787682

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 0000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CORREA BARBOSA OSCAR FERNANDO

C.C. 0000000079524634

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

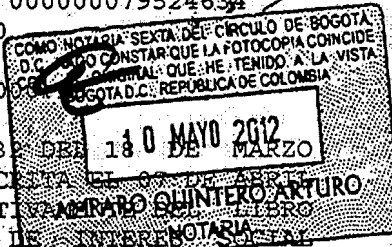
VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITAS EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE, PARTICIPARA QUINTERO ARTURO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES EN LAS RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO



SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:
** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924

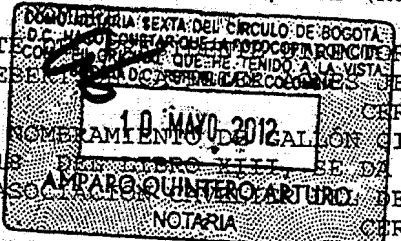
QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE VITALICIO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLON GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO.



CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALIZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y



01

* 1 1 6 8 4 9 3 8 3 *



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

27 DE MARZO DE 2012 HORA 12:08:07

R034225723

PAGINA: 3 de 3

REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	

RINCON FANDINO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024
QUE POR ACTA NO. 33 DE CONCEJO DEL 25 DE MARZO DE 2011, INSCRITA EL 10 DE MAYO DE 2011 BAJO EL NUMERO 00013098 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):	

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL SUPLENTE	

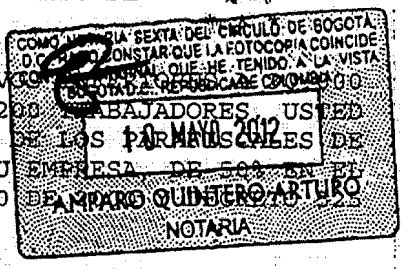
PAEZ SANABRIA ALVARO	C.C. 000000019323543
----------------------	----------------------

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABLES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

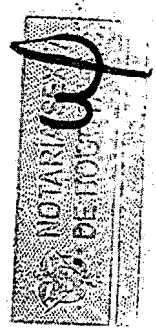
*** EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO ***

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVIDADES SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARRANDOS DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2009.



RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

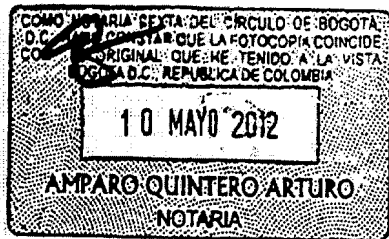
EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,



VALOR : \$ 4,000

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Josepina Esteban R



18951

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BIOPROJET

domiciliado (s) 30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris, France
en/of

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional, in civil, commercial, competition, unfair competition, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition of observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
CARRERA 4a N° 72-35, BOGOTA D.C.
COLOMBIA
11 MAYO 2012
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA
DE BOGOTA

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. MANO CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

10 MAYO 2012

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 3rd-2012
En/in Paris

Por/by LECOMTE Jeanne-Marie
Managing Director

Firma/Signature [Signature]

Le soussigné M. de la TAILLE
certifie la signature apposée ci-contre
de M. me Jeanne-Marie LECOMTE
PARIS, le 30 Janvier 2012



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía _____

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____
que la dirección de dicha compañía es _____

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION

The undersigned Notary certifies: That the _____
of Jeanne-Marie LECOMTE f de la TAILLE
is authentic, that the signatory currently acts in the position of Managing Director
of the company BIOPROJET

a company currently existing and organized under the laws of France

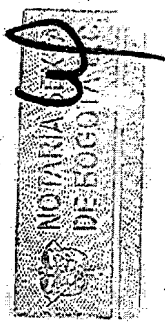
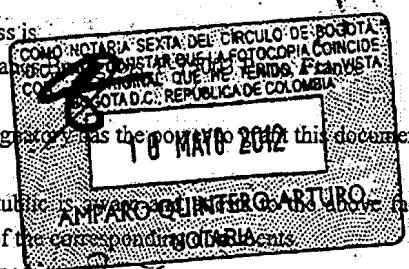
that the address is _____
30, rue des Français

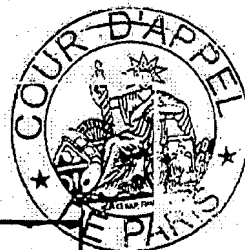
and that the signatory has the power to sign this document.

The Notary Public is _____ facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Paris

On January 3rd-2012





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... Je De la TAINE

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le... 07 MARS 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ n° 15129
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ, REPUBLICA DE COLOMBIA

10 MAYO 2012

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Jean MARTIN
Avocat Général



"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai ou que la République française approuve son contenu"

206

TRADUCCIÓN OFICIAL de las legalizaciones en FRANCÉS del documento de REPRESENTACIÓN otorgado por la compañía BIOPROJET a CAVELIER ABOGADOS, escrito en ESPAÑOL e INGLÉS:

La suscrita Dra. DE LA TAILLE, Notaria asociada de París, certifica la autenticidad de la firma puesta al pie del presente documento por la Señora JEANNE-MARIE LECOMTE.

París, 30 de enero de 2012.

(Firma manuscrita ilegible y sello de la Sra. DE LA TAILLE, Notaria Asociada de París).

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

País: República Francesa

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO:

está firmado por: la Sra. DE LA TAILLE

en calidad de: Notaria

y lleva el sello de: la Notaría.

SE HACE CONSTAR:

en París,

Con fecha 7 de marzo de 2012.

Por el Procurador General adscrito al Tribunal de Apelación

Con el N° 15129

Firma ilegible de JEAN MARTIN, Abogado General, y sello de

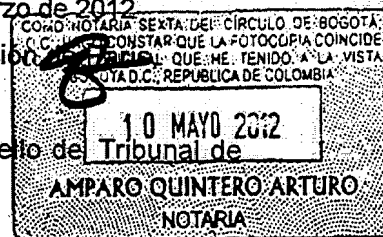
Apelación de París.

Nota al margen de la apostilla:

La apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, el sello o el timbre que lleva el documento. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ORIGINAL,
HECHA EN BOGOTÁ, D.C., EL 2 DE MAYO DE 2012.

Colombia Truque Velez
COLOMBIA TRUQUE VELEZ
Traductora e Interprete Oficial
Resolución No. 1614 - Minjusticia





207

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACION

País: REPUBLICA DE COLOMBIA
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: TRUQUE VELEZ COLOMBIA
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: TRADUCTOR OFICIAL
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: BOGOTA D.C
(At: - À:)

El: 5/4/2012 12:59:47 p.m.
(On: - Le:)

Por: APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

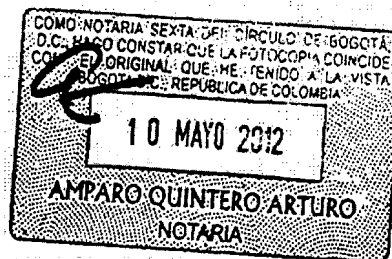
No: LMFE125947634
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: 15129
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: TRADUCCION APOSTILLA
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: 1
(Number of pages: - Nombre de pages:)

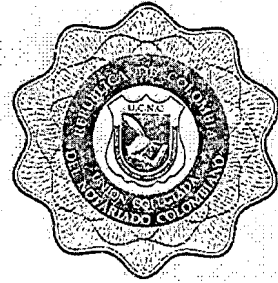
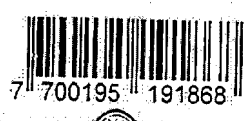
01304100131871401262



Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'autenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones



documento de representación otorgado el día 30 de Enero de 2012 por BIOPROJET, documento que está debidamente legalizado por Apostilla. -----

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO** domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. --

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

NOTA: Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total; en consecuencia, el notario no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de los otorgantes y del notario. En tal caso, estos deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y/o por el titular del derecho según el caso, y sufragados los gastos por los mismos (Art. 35, decreto ley 960 de 1.970). -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 45.320.00 -----

IVA: \$ 13.706.00 -----

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$ 4.250.00 -----

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$ 4.250.00 -----

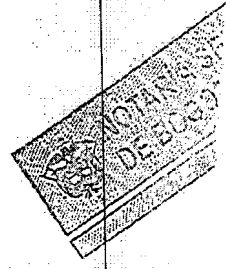
PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: -----

7-700195-19 6795, 7-700195-191868 -----

Enmendado: 7-700195-196795, si vale -----

EN BLANCO... EN BLANCO





Adriana Zarata Giraldo
ADRIANA ZARATA GIRALDO



C.C. S/ 680061

TEL. 2473611

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) — DE BOGOTÁ, D.C.

Elaboró:	Angelica.T2370.PE.Cavelier
Identificó:	
Revisó:	<i>R</i>
Cerró:	<i>TC</i>

210

ES FIEL Y PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA
NUMERO 2209 DE FECHA MAYO 10 DE 2012.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS
EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA,
MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER
EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA D.C. MAYO 15 DE 2012

RESOLUCION 01 DE 2008

G

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ
NOTARIA SEXTA ENCARGADA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 112643
		Bogotá D.C., Noviembre 05 de 2013 - 17:20:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650544812	05/11/2013	17.246.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			===== \$500.000.00 =====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
-*****-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-265458- 00000-0000

Fecha: 2013-11-12 11:19:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 213

Colo: 20603-841-061-8

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 5 de 2013 - 17:20:31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 112627
		Bogotá D.C., Noviembre 05 de 2013 - 17:20:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650544812	05/11/2013	17.246.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
8	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC
			30.000.00 240.000.00
			===== \$240.000.00 =====

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-285458- -00000-0000

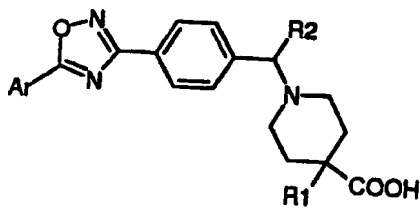
Fecha: 2013-11-12 11:19:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 213

0010: 20603-841-001-8

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 413/010	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BIOPROJET y SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LTD	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 11305433.2	(32) Fecha 2011/04/12	(33) País EP
		(72) Inventor(es) MARC CAPET Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/11/12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/10/18	
Fecha de presentación de la solicitud: 2012/04/10		N° publicación: WO 2012/140020 A1	
No. de solicitud PCT/EP2012/056470			
(54) Título: NUEVOS ACIDOS PIPERIDINIL-MONOCARBOXILICOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO-1(S1P1)			

Resumen:

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como agonistas de los receptores de S1P (esfingosina-1-fosfato), a composiciones que contienen estos compuesto, al uso de estos compuestos en medicina y su proceso de preparación.



(I)

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 ☐

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-265458- -00000-0000

Fecha: 2013-11-12 11:19:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 213