

NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE MONOACILGLICEROL LIPASA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para terapia y/o profilaxis en un mamífero y en particular a inhibidores de monoacilglicerol lipasa (MAGL) para el tratamiento o profilaxis de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer, trastornos mentales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña y/o depresión en un mamífero.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los endocannabinoides (EC) son lípidos de señalización que ejercen sus acciones biológicas mediante la interacción con receptores cannabinoides (CBR), CB1 y CB2. Modulan múltiples procesos fisiológicos, incluyendo la neuroinflamación, la neurodegeneración y la regeneración de tejidos (Iannotti, F.A., *et al.*, *Progress in lipid research* **2016**, 62, 107-28.). En el cerebro, el principal endocannabinoide, 2-araquidonoglicerol (2-AG), se produce por las diaciglicerol lipasas (DAGL) y se hidroliza por la monoacilglicerol lipasa, MAGL. MAGL hidroliza un 85 % del 2-AG; hidrolizándose el 15 % restante por ABHD6 y ABDH12 (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, 334, 809.). MAGL se expresa por todo el cerebro y en la mayoría de tipos celulares cerebrales, incluyendo neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células de la microglía (Chanda, P.K., *et al.*, *Molecular pharmacology* **2010**, 78, 996; Viader, A., *et al.*, *Cell reports* **2015**, 12, 798.). La hidrólisis de 2-AG da como resultado la formación de ácido araquidónico (AA), el precursor de las prostaglandinas (PG) y los leucotrienos (LT). El metabolismo oxidativo del AA aumenta en los tejidos inflamados. Existen dos vías enzimáticas principales de oxigenación del ácido araquidónico implicadas en los procesos inflamatorios, la de ciclooxigenasa, que produce PG y la de 5-lipooxigenasa, que produce LT. De los diversos productos de ciclooxigenasa formados durante la inflamación, el PGE2 es uno de los más importantes. Estos productos se han detectado en sitios de inflamación, por ejemplo, en el fluido cefalorraquídeo de pacientes que padecen trastornos neurodegenerativos y se cree que contribuyen a la respuesta inflamatoria y a la progresión de la enfermedad. Los ratones que carecen de MAGL (MglI^{-/-}) muestran una actividad de 2-AG hidrolasa drásticamente reducida y niveles elevados de 2-AG en el sistema nervioso, mientras que otras especies de fosfolípidos y lípidos neutros que contienen araquidonilo, incluyendo anandamida (AEA), así como otros ácidos grasos, no se alteran. Por el contrario, los niveles de AA y prostaglandinas derivadas del AA y otros eicosanoides,

incluyendo la prostaglandina E2 (PGE2), D2 (PGD2), F2 (PGF2) y el tromboxano B2 (TXB2), se encuentran fuertemente reducidos. Las enzimas fosfolipasa A₂ (PLA₂) se han visto como la principal fuente de AA, pero los ratones deficientes para cPLA₂ tienen niveles de AA inalterados en su cerebro, lo que refuerza el papel clave de MAGL en el cerebro para la producción de AA y la regulación de los procesos inflamatorios cerebrales.

La neuroinflamación es un cambio patológico común característico de las enfermedades cerebrales, incluyendo, aunque sin restricción, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia y trastornos mentales, tales como ansiedad y migrañas). En el cerebro, la producción de eicosanoides y prostaglandinas controla el proceso de la neuroinflamación. El agente proinflamatorio, el lipopolisacárido (LPS), produce un aumento robusto dependiente del tiempo en los eicosanoides cerebrales que se ve notablemente reducido en ratones *Mgll*^{-/-}. El tratamiento con LPS también induce una elevación diseminada en las citocinas proinflamatorias, incluyendo interleucina-1-a (IL-1-a), IL-1b, IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que se previene en ratones *Mgll*^{-/-}.

La neuroinflamación se caracteriza por la activación de las células inmunitarias innatas del sistema nervioso central, la microglía y los astrocitos. Se ha comunicado que los fármacos antiinflamatorios pueden suprimir, en modelos preclínicos, la activación de las células gliales y la progresión de la enfermedad, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple (Lleo A., *Cell Mol Life Sci.* **2007**, *64*, 1403.). De manera importante, el bloqueo genético y/o farmacológico de la actividad de MAGL también bloquea la activación inducida por LPS de las células de la microglía en el cerebro (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, *334*, 809.).

Además, se ha demostrado que el bloqueo genético y/o farmacológico de la actividad de MAGL es protector en varios modelos animales de neurodegeneración que incluyen, aunque sin restricción, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. Por ejemplo, se ha usado ampliamente un inhibidor irreversible de MAGL en modelos preclínicos de neuroinflamación y neurodegeneración (Long, J.Z., *et al.*, *Nature chemical biology* **2009**, *5*, 37.). La inyección sistémica de dicho inhibidor recapitula el fenotipo de ratones *Mgll*^{-/-} en el cerebro, incluyendo un aumento en los niveles de 2-AG, una reducción en los niveles de AA y la producción de eicosanoides relacionados, así como la prevención de la producción de citocinas y la activación de la microglía después de la neuroinflamación inducida por LPS (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, *334*, 809.), confirmando en conjunto que MAGL es una diana farmacológica.

A continuación del bloqueo genético y/o farmacológico de la actividad de MAGL, aumentan los niveles endógenos del sustrato de MAGL en el cerebro, 2-AG. Se ha comunicado que 2-AG muestra efectos beneficiosos sobre el dolor con, por ejemplo, efectos anti-nociceptivos en ratones

(Ignatowska-Jankowska B. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2015**, 353, 424.) y en trastornos mentales, tales como depresión en modelos de estrés crónico (Zhong P. *et al.*, *Neuropsychopharmacology* **2014**, 39, 1763.).

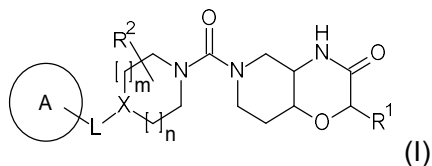
Adicionalmente, los oligodendrocitos (OL), las células mielinizantes del sistema nervioso central y sus precursores (OPC) expresan el receptor 2 de cannabinoide (C2B) en su membrana. 2-AG es el ligando endógeno de los receptores CB1 y CB2. Se ha comunicado que ambos cannabinoides y la inhibición farmacológica de MAGL atenúan la vulnerabilidad de las OL y OPC a las lesiones exocíticas y, por lo tanto, pueden ser neuroprotectores (Bernal-Chico, A., *et al.*, *Glia* **2015**, 63, 163.). Además, la inhibición farmacológica de MAGL aumenta el número de OL mielinizantes en el cerebro de ratones, lo que sugiere que la inhibición de MAGL puede promover la diferenciación de las OPC en OL mielinizantes *in vivo* (Alpar, A., *et al.*, *Nature communications* **2014**, 5, 4421.). También se ha demostrado que la inhibición de MAGL promueve la remielinización y la recuperación funcional en un modelo de ratón de esclerosis múltiple progresiva (Feliu A. *et al.*, *Journal of Neuroscience* **2017**, 37 (35), 8385.).

Finalmente, en los últimos años, el metabolismo ha centrado un debate importante en la investigación contra el cáncer, especialmente el metabolismo de los lípidos. Los investigadores creen que la síntesis de ácidos grasos *de novo* desempeña un papel importante en el desarrollo tumoral. Muchos estudios demostraron que los endocannabinoides tienen acciones anti-tumorigénicas, incluyendo efectos antiproliferativos, inductores de la apoptosis y antimetastásicos. MAGL, como importante enzima descomponedora tanto del metabolismo de los lípidos como del sistema endocannabinoide, además de como parte de una firma de expresión génica, contribuye a diferentes aspectos de la tumorigénesis (Qin, H., *et al.*, *Cell Biochem. Biophys.* **2014**, 70, 33; Nomura DK *et al.*, *Cell* **2009**, 140(1), 49-61; Nomura DK *et al.*, *Chem. Biol.* **2011**, 18(7), 846-856).

En conclusión, la supresión de la acción y/o la activación de MAGL es una nueva estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento o la prevención de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y trastornos mentales. Adicionalmente, la supresión de la acción y/o la activación de MAGL es una nueva estrategia terapéutica prometedora para proporcionar neuroprotección y regeneración de la mielina. Por consiguiente, existe una gran necesidad médica no satisfecha de nuevos inhibidores de MAGL.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

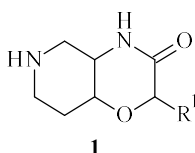
En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I)



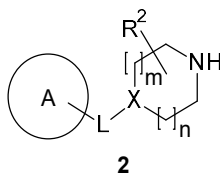
en donde A, L, X, m, n, R¹ y R² son como se describen en el presente documento.

En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para fabricar los compuestos de urea de la fórmula (I) descritos en el presente documento, que comprende:

hacer reaccionar una primera amina de la fórmula **1**, en donde R¹ es como se describe en el presente documento, preferiblemente en donde R¹ es hidrógeno,



con una segunda amina **2**, en donde A, L, m, n, X y R² son como se describen en el presente documento



en presencia de una base y un reactivo de formación de urea,
para formar dicho compuesto de la fórmula (I).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrica de acuerdo con los procesos descritos en el presente documento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para inhibir la monoacilglicerol lipasa (MAGL) en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de la neuroinflamación, enfermedades

neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento para su uso en un método para inhibir la monoacilglicerol lipasa en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para inhibir la monoacilglicerol lipasa en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o

espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir la monoacilglicerol lipasa en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento al mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento al mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento o de una composición farmacéutica descrita en el presente documento al mamífero.

En un aspecto, la presente invención también proporciona un método para determinar la actividad inhibidora de MAGL de un compuesto de ensayo, por ejemplo, de un compuesto de la fórmula (I) descrito en el presente documento, que comprende medir la relación de ácido araquidónico/ácido d8-araquidónico en una solución.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Debe entenderse que los rasgos, números enteros, características, compuestos, restos químicos o grupos descritos junto con un aspecto, realización o ejemplo particular de la invención son aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en el presente documento, a menos que sean incompatibles. Todas las características divulgadas en la presente memoria descriptiva (incluyendo cualquier reivindicación, resumen y figuras adjuntas) y/o todas las etapas de cualquier método o proceso divulgado, pueden combinarse de cualquier forma, excepto cuando se realizan combinaciones en las que al menos algunos de tales rasgos y/o etapas se excluyan mutuamente. La invención no está limitada por los detalles de cualquier realización precedente. La invención se extiende a cualquier rasgo novedoso, o a cualquier combinación novedosa, de los rasgos divulgados en la presente memoria descriptiva (incluyendo cualquier reivindicación, resumen

y dibujos adjuntos) o a cualquiera que sea nueva o a cualquier combinación novedosa, de las etapas de cualquier método o proceso divulgado.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, mono- o multivalente, por ejemplo, mono- o bivalente, de 1 a 12 átomos de carbono. En algunas realizaciones preferentes, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆"). En otras realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo (isopropilo), n-butilo, iso-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetilpropilo. Un ejemplo aún no limitante particularmente preferido de alquilo es metilo.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alcoxi contiene de 1 a 12 átomos de carbono. En algunas realizaciones preferentes, el grupo alcoxi contiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alcoxi contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un ejemplo aún no limitante particularmente preferido de alcoxi es metoxi.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular precursor a través de un resto SO₂. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquilsulfonilo contiene de 1 a 12 átomos de carbono. En algunas realizaciones preferentes, el grupo alquilsulfonilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilsulfonilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el grupo alquilsulfonilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Preferiblemente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl) o bromo (Br). Ejemplos aún no limitantes particularmente preferidos de "halógeno" o "halo" son flúor (F) y cloro (Cl).

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En algunas realizaciones preferentes, el grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. "Cicloalquilo bicíclico" se refiere a restos cicloalquilo que consisten en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común, es decir, el puente que separa a los dos anillos es o bien un enlace simple o una cadena de uno o dos átomos de anillo y a restos espirocíclicos, es decir, los dos anillos están conectados a través de un átomo de anillo común. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, de 3, 4, 5 o 6

átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los términos "heterocicloalquilo" y "heterociclilo" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, mono- o bicíclico, preferiblemente monocíclico, de 3 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente de 3 a 8 átomos en el anillo, en donde 1, 2 o 3 de dichos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo de carbono. Preferiblemente, de 1 a 2 de dichos átomos en el anillo se seleccionan entre N y O, siendo el resto de los átomos del anillo de carbono. "Heterociclilo bicíclico" se refiere a restos heterocíclicos que consisten en dos ciclos que tienen dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa a los dos anillos es o bien un enlace simple o una cadena de uno o dos átomos de anillo y a restos espirocíclicos, es decir, los dos anillos están conectados a través de un átomo de anillo común. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen azetidin-3-ilo, azetidin-2-ilo, oxetan-3-ilo, oxetan-2-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo,

2-oxopirrolidin-3-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 5-oxopirrolidin-3-ilo, 2-oxo-1-piperidilo, 2-oxo-3-piperidilo, 2-oxo-4-piperidilo, 6-oxo-2-piperidilo, 6-oxo-3-piperidilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, morfolino, morfolin-2-ilo y morfolin-3-ilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene un total de 6 a 14 miembros de anillo, preferiblemente, 6 a 12 miembros de anillo y más preferentemente, 6 a 10 miembros de anillo y en donde al menos un anillo en el sistema es aromático. Algunos ejemplos no limitantes de arilo incluyen fenilo y 9H-fluorenilo (por ejemplo, 9H-fluoren-9-ilo). Un ejemplo aún no limitante particularmente preferido de arilo es fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo mono- o multivalente, monocíclico o bicíclico, preferiblemente monocíclico, que tiene un total de 5 a 14 miembros de anillo, preferiblemente, de 5 a 12 miembros de anillo y más preferentemente de 5 a 10 miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos. Preferiblemente, "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Lo más preferiblemente, "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O y N. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilo incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, indol-1-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1,2-benzoxazol-3-ilo, 1,2-benzoxazol-4-ilo, 1,2-benzoxazol-5-ilo, 1,2-benzoxazol-6-ilo, 1,2-benzoxazol-7-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, oxazol-2-ilo,

oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo. Un ejemplo aún no limitante particularmente preferido de heteroarilo es piridilo, en particular 2-piridilo.

El término "hidroxi" se refiere a un grupo -OH .

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN (nitrilo).

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno, preferiblemente flúor. Preferiblemente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un átomo de halógeno, lo más preferiblemente flúor. Ejemplos aún no limitantes particularmente preferidos de haloalquilo son trifluorometilo y trifluoroetilo.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un átomo de halógeno, preferiblemente flúor. Preferiblemente, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por un átomo de halógeno, lo más preferiblemente flúor. Un ejemplo aún no limitante particularmente preferido de haloalcoxi es trifluorometoxi (-OCF_3).

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Preferiblemente, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno, lo más preferiblemente 1 átomo de hidrógeno del grupo alquilo, se han reemplazado por un grupo hidroxi. Ejemplos aún no limitantes preferidos de hidroxialquilo son hidroximetilo e hidroxietilo (por ejemplo, 2-hidroxietilo). Un ejemplo aún no limitante particularmente preferido de hidroxialquilo es hidroximetilo.

El término "haloarilo" se refiere a un grupo arilo, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo arilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno. Preferiblemente, "haloarilo" se refiere a un grupo arilo en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno, más preferiblemente 1 o 2 átomos de hidrógeno, lo más preferiblemente 1 átomo de hidrógeno del grupo arilo se han reemplazado por un átomo de halógeno. Un ejemplo aún no limitante particularmente preferido de haloarilo es fluorofenilo, en particular 4-fluorofenilo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de cualquier otra manera. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular, ácido clorhídrico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido

metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de una base inorgánica incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, sales de magnesio y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliiimina y similares. Son sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de la fórmula (I) las sales clorhidrato.

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se rompen con facilidad en el cuerpo humano para dar el compuesto parental o una sal de este. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de ésteres particulares incluyen, pero sin limitación, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos. Se describen ejemplos de tipos de profármacos farmacéuticamente aceptables en Higuchi y Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series y en Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

La expresión "grupo protector" (PG) indica el grupo que bloquea de manera selectiva un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de tal forma que puede llevarse a cabo una reacción química de manera selectiva en otro sitio reactivo no protegido, en el significado convencionalmente asociado con este en la química sintética. Los grupos protectores pueden retirarse en el momento adecuado. Son grupos protectores ejemplares grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo. Son grupos protectores particulares los grupos terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (CBz), fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Son grupos protectores particulares adicionales los grupos terc-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es terc-butoxicarbonilo (Boc). Se describen grupos protectores ilustrativos y su aplicación en síntesis orgánica, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 5.^a Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.

La expresión "reactivo de formación de urea" se refiere a un compuesto químico que puede convertir una primera amina en una especie reactiva que reaccionará con una segunda amina, formando así un derivado de urea. Los ejemplos no limitantes de reactivos de formación de urea

incluyen bis(triclorometil) carbonato, fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, (4-nitrofenil)carbonato y 1,1'-carbonildiimidazol. Los reactivos de formación de urea descritos en G. Sartori *et al.*, *Green Chemistry* **2000**, 2, 140 se incorporan en el presente documento por referencia.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con la Convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede ser de configuración "R" o "S".

La abreviatura "MAGL" se refiere a la enzima monoacilglicerol lipasa. Los términos "MAGL" y "monoacilglicerol lipasa", se usan de manera indistinta en el presente documento.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye: (1) inhibir el estado, trastorno o afección (por ejemplo, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recidiva de la misma en el caso de un tratamiento de mantenimiento, de al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma); y/o (2) aliviar la afección (es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio para un paciente que se vaya a tratar es o bien estadísticamente significativo o al menos perceptible para el paciente o el médico. Sin embargo, se apreciará que cuando se administra un medicamento a un paciente para tratar una enfermedad, el resultado puede no ser siempre un tratamiento eficaz.

El término "profilaxis", como se usa en el presente documento, incluye: prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un mamífero y especialmente un ser humano que puede estar afectado por o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, un trastorno o una afección.

El término "neuroinflamación", como se usa en el presente documento, se refiere a la inflamación aguda y crónica del tejido nervioso, que es el principal componente tisular de las dos partes del sistema nervioso; el cerebro y la médula espinal del sistema nervioso central (SNC) y los nervios periféricos ramificados del sistema nervioso periférico (SNP). La neuroinflamación crónica se asocia con enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. La neuroinflamación aguda normalmente se produce inmediatamente a continuación de una lesión en el sistema nervioso central, por ejemplo, como resultado de una lesión cerebral traumática (LCT).

La expresión "lesión cerebral traumática" ("LCT", también conocida como "lesión intracraneal"), se refiere al daño cerebral resultante de una fuerza mecánica externa, tal como una aceleración o deceleración rápida, impacto, ondas de choque o penetración por un proyectil.

La expresión "enfermedades neurodegenerativas" se refiere a enfermedades que están relacionadas con la pérdida progresiva de la estructura o función de las neuronas, incluyendo la muerte de neuronas. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.

La expresión "trastornos mentales" (también denominados enfermedades mentales o trastornos psiquiátricos) se refieren a patrones conductuales o mentales que pueden causar sufrimiento o una capacidad escasa para desenvolverse en la vida. Dichas características pueden ser persistentes, recidivantes o remitentes o producirse en forma de un episodio aislado. Los ejemplos de trastornos mentales incluyen, pero sin limitación, ansiedad y depresión.

El término "dolor" se refiere a una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con un daño tisular real o potencial. Los ejemplos de dolor incluyen, pero sin limitación, dolor nociceptivo, dolor crónico (incluyendo dolor idiopático), dolor neuropático incluyendo neuropatía inducida por quimioterapia, dolor fantasma y dolor psicogénico. Un ejemplo particular de dolor es el dolor neuropático, que está causado por un daño o enfermedad que afecta a cualquier parte del sistema nervioso implicado en las percepciones corporales (es decir, el sistema somatosensorial). En una realización, el "dolor" es dolor neuropático como resultado de una amputación o una toracotomía. En una realización, "dolor" es neuropatía inducida por quimioterapia.

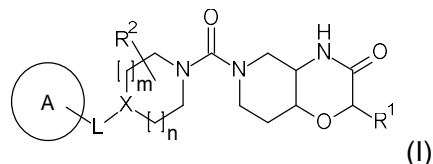
El término "neurotoxicidad" se refiere a la toxicidad en el sistema nervioso. Se produce cuando la exposición a sustancias tóxicas naturales o artificiales (neurotoxinas) altera la actividad normal del sistema nervioso de tal modo que provoca daño en el tejido nervioso. Los ejemplos de neurotoxicidad incluyen, pero sin limitación, neurotoxicidad resultante de la exposición a sustancias usadas en quimioterapia, tratamiento de radiación, terapias farmacológicas, abuso de fármacos y trasplantes de órganos, así como exposición a metales pesados, ciertos alimentos y aditivos alimentarios, pesticidas, disolventes industriales y/o de limpieza, cosméticos y algunas sustancias de origen natural.

El término "cáncer" se refiere a una enfermedad caracterizada por la presencia de un neoplasma o tumor resultante del crecimiento no controlado, anómalo, de células (siendo dichas células "células cancerosas"). Como se usa en el presente documento, el término cáncer incluye explícitamente, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon y cáncer de ovario.

El término "mamífero", como se usa en el presente documento, incluye tanto seres humanos como no humanos e incluye, pero sin limitación, seres humanos, primates no humanos, caninos, felinos, murinos, bovinos, equinos y porcinos. En una realización particularmente preferida, el término "mamífero" se refiere a seres humanos.

Compuestos de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

X es C-R³; m es 0 o 1; n se selecciona entre 0, 1 y 2; y L se selecciona entre -C≡C-, -CHR⁴-NR⁵-CH₂-, -NR⁵-CH₂-CHR⁴-, -NR⁵-CHR⁴-CH₂-, -CH₂-NR⁵-CHR⁴-, -(CR⁶R⁷)_p-C(O)-NR⁸-, -C(O)-NR⁸-(CR⁶R⁷)_p-, -(CR⁶R⁷)_p-NR⁸-C(O)-, -NR⁸-C(O)-(CR⁶R⁷)_p-, -(CH₂)_qNR⁹-, -NR⁹-(CH₂)_q-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -SCH₂-, -CH₂S-, -S(O)CH₂-, -CH₂S(O)-, -SO₂CH₂- y -CH₂SO₂-; o

X es N; m es 1; n es 1 o 2; y L se selecciona entre -NR⁵-CH₂-CHR⁴-, -NR⁵-CHR⁴-CH₂- y -NR⁸-C(O)-(CR⁶R⁷)_p-;

cada uno de p y q se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;

A se selecciona entre:

- (i) arilo sustituido con R¹⁰, R¹¹ y R¹²;
- (ii) heteroarilo sustituido con R¹³, R¹⁴ y R¹⁵; y
- (iii) heterocicloalquilo sustituido con R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquil C₁₋₅-CH₂-;

cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o

R⁶ y R⁷, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo o un cicloalquilo C₃₋₁₀;

R⁸ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

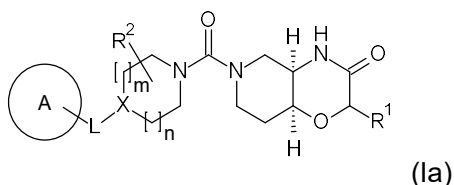
R⁹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquil C₁₋₅-CH₂-, (alquil C₁₋₅)(haloalquil C₁₋₅)CH- e hidroxialquil C₁₋₅-CH₂-;

cada uno de R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquil C₁₋₅-CH(OH)-, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, SF₅, CH₃SO₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con R¹⁹, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con

R^{20} , heteroarilo, arilo y haloarilo; y

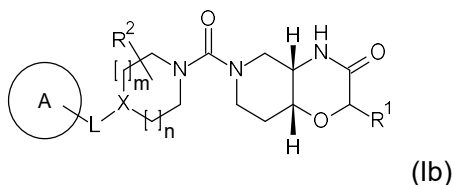
cada uno de R^{19} y R^{20} es independientemente alquilo C_{1-6} o hidroxilo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia):



en donde A, L, X, m, n, R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ib):



en donde A, L, X, m, n, R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $C-R^3$;

cada uno de m y n es independientemente 0 o 1; y

L se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$, $-CH_2-NR^5-CHR^4-$, $-(CR^6R^7)_p-C(O)-NR^8-$, $-(CR^6R^7)_p-NR^8-C(O)-$ y $-(CH_2)_qNR^9-$.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $C-R^3$;

m y n son los dos 0; o

m y n son los dos 1; y

L se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$ y $-(CH_2)_qNR^9-$.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $C-R^3$;

cada uno de m y n es independientemente 0 o 1;

L se selecciona entre $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}^4-\text{NR}^5-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}^5-\text{CHR}^4-$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8-$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^9-$;

R^3 es hidrógeno o hidroxilo;

R^4 es haloalquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno;

R^6 y R^7 son los dos hidrógeno; o

R^6 y R^7 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-10} ;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ;

R^9 es alquilo C_{1-6} ;

p es 0 o 1; y

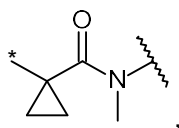
q es 0.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C-H o C-OH;

cada uno de m y n es independientemente 0 o 1; y

L se selecciona entre $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{2-hidroxietil})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ y



en donde el asterisco indica el punto de unión con el anillo A y en donde la línea ondulada indica el punto de unión con el núcleo central.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C-H;

m y n son los dos 0; o

m y n son los dos 1; y

L se selecciona entre $-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)-$.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C-H;

m y n son los dos 0; y

L es $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde p es 0 o 1.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde q es 0.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A se selecciona entre:

- (i) arilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ; y
- (ii) heteroarilo sustituido con R^{13} , R^{14} y R^{15} .

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es arilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} .

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es fenilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} .

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A se selecciona entre:

- (i) arilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ; y
- (ii) heteroarilo sustituido con R^{13} , R^{14} y R^{15} ;

R^{10} se selecciona entre hidrógeno, haloalquilo C_{1-6} y halógeno;

R^{11} es hidrógeno o halógeno; y

cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es arilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^{10} es haloalquilo C_{1-6} o halógeno;

R^{11} es hidrógeno o halógeno; y

R^{12} es hidrógeno.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es fenilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^{10} es CF_3 o cloro;

R^{11} es hidrógeno o flúor; y

R^{12} es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A se selecciona entre fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-3-piridilo y 3-cloro-2-piridilo.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A se selecciona entre 4-(trifluorometil)fenilo, 2-clorofenilo y 2-cloro-4-fluorofenilo.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es 2-clorofenilo o 2-cloro-4-fluorofenilo.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es hidrógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es hidrógeno o hidroxilo.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es haloalquilo C_{1-6} .

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde R^4 es CF_3 .

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^6 y R^7 son los dos hidrógeno; o

R^6 y R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-10} .

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^6 y R^7 son los dos hidrógeno; o

R^6 y R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 se selecciona entre hidrógeno, 2-hidroxietilo y metilo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^9 es alquilo C_{1-6} .

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^9 es metilo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} se selecciona entre hidrógeno, haloalquilo C_{1-6} y halógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} es haloalquilo C_{1-6} o halógeno.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} es CF_3 o cloro.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es hidrógeno o halógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde R^{11} es hidrógeno o flúor.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{12} es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{13} es halógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{14} es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{15} es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $C-R^3$;

L se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$, $-CH_2-NR^5-CHR^4-$, $-(CR^6R^7)_p-C(O)-NR^8-$, $-(CR^6R^7)_p-NR^8-C(O)-$ y $-(CH_2)_qNR^9-$;

cada uno de m, n y p es independientemente 0 o 1;

q es 0;

A se selecciona entre:

- (i) arilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ; y
- (ii) heteroarilo sustituido con R^{13} , R^{14} y R^{15} ;

R^1 y R^2 son los dos hidrógeno;

R^3 es hidrógeno o hidroxí;

R^4 es haloalquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^6 y R^7 son los dos hidrógeno; o

R^6 y R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-10} ;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ;

R^9 es alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona entre hidrógeno, haloalquilo C_{1-6} y halógeno;

R^{11} es hidrógeno o halógeno;

R^{12} es hidrógeno;

R^{13} es halógeno; y

R^{14} y R^{15} son los dos hidrógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $C-R^3$;

L se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$ y $-(CH_2)_qNR^9-$;

m y n son los dos 0; o

m y n son los dos 1;

q es 0;

A es arilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^1 , R^2 y R^3 son todos hidrógeno;

R^4 es haloalquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno;

R^9 es alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es haloalquilo C_{1-6} o halógeno;

R^{11} es hidrógeno o halógeno; y

R^{12} es hidrógeno.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $C-R^3$;

L se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$ y $-(CH_2)_qNR^9-$;

m y n son los dos 0; o

m y n son los dos 1;

q es 0;

A es fenilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^1 , R^2 y R^3 son todos hidrógeno;

R^4 es CF_3 ;

R^5 es hidrógeno;

R^9 es metilo;

R^{10} es CF_3 o cloro;

R^{11} es hidrógeno o flúor; y

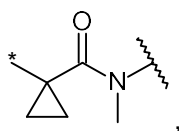
R^{12} es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C-H o C-OH;

cada uno de m y n es independientemente 0 o 1;

L se selecciona entre $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$,
 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(2\text{-hidroxietil})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ y



en donde el asterisco indica el punto de unión con el anillo A y en donde la línea ondulada indica el punto de unión con el núcleo central;

A se selecciona entre fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-3-piridilo y 3-cloro-2-piridilo; y

R^1 y R^2 son los dos hidrógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C-H;

m y n son los dos 0; o

m y n son los dos 1;

L se selecciona entre $-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)-$;

A se selecciona entre 4-(trifluorometil)fenilo, 2-clorofenilo y 2-cloro-4-fluorofenilo; y

R^1 y R^2 son los dos hidrógeno.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $\text{C}-\text{R}^3$; m es 0 o 1; n se selecciona entre 0, 1 y 2; y L se selecciona entre

$-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}^4-\text{NR}^5-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^5-\text{CH}_2-\text{CHR}^4-$, $-\text{NR}^5-\text{CHR}^4-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{NR}^5-\text{CHR}^4-$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p-$,
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p-$, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9-(\text{CH}_2)_q-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$,
 $-\text{SO}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$,
 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$; o

X es N; m es 1; n es 1 o 2; y L se selecciona entre $-\text{NR}^5-\text{CH}_2-\text{CHR}^4-$,
 $-\text{NR}^5-\text{CHR}^4-\text{CH}_2-$ y $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p-$;

cada uno de p y q se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;

A se selecciona entre:

- (i) arilo C₆-C₁₄ sustituido con R¹⁰, R¹¹ y R¹²;
- (ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R¹³, R¹⁴ y R¹⁵; y
- (iii) heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸;
- (iv) cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido con R²², R²³ y R²⁴;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquil C₁₋₆-CH₂-;

cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o

R⁶ y R⁷, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros o un cicloalquilo C₃₋₁₀;

R⁸ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

R⁹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆-CH₂-, (alquil C₁₋₆)(haloalquil C₁₋₆)CH- e hidroxialquil C₁₋₆-CH₂-;

cada uno de R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆-CH(OH)-, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, SF₅, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con R¹⁹, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R²⁰, heteroarilo de 5 a 14 miembros, arilo C₆-C₁₄ y haloarilo C₆-C₁₄; y

cada uno de R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, ciano e hidroxilo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C-R³;

cada uno de m y n es independientemente 0 o 1; y

L se selecciona entre -C≡C-, -CHR⁴-NR⁵-CH₂-, -CH₂-NR⁵-CHR⁴-, -(CR⁶R⁷)_p-C(O)-NR⁸-, -(CR⁶R⁷)_p-NR⁸-C(O)-, -(CH₂)_qNR⁹-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -SCH₂-, -CH₂S-, -S(O)CH₂-, -CH₂S(O)-, -SO₂CH₂- y -CH₂SO₂-.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es C-R³;

m y n son los dos 0; o

m y n son los dos 1; y

L se selecciona entre $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}^4-\text{NR}^5-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^9-$, $-\text{SCH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{S}-$.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A se selecciona entre:

- (i) arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;
- (ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R^{13} , R^{14} y R^{15} ; y
- (iii) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido con R^{22} , R^{23} y R^{24} .

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} .

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es fenilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} .

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} .

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido con R^{19} , ciano o halógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} o halógeno.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{10} es metilo, difluorometilo, CF_3 , OCF_3 , ciclopropilo, flúor o cloro.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o halógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{11} es hidrógeno, metilo, cloro o flúor.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{12} es hidrógeno o halógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{12} es hidrógeno o flúor.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{19} es hidroxilo o ciano.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{22} es hidrógeno o hidroxilo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{23} es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{24} es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $C-R^3$;

L se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$, $-CH_2-NR^5-CHR^4-$, $-(CR^6R^7)_p-C(O)-NR^8-$, $-(CR^6R^7)_p-NR^8-C(O)-$, $-(CH_2)_qNR^9-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-S(O)CH_2-$, $-CH_2S(O)-$ y $-SO_2CH_2-$;

cada uno de m, n y p es independientemente 0 o 1;

q es 0;

A se selecciona entre:

- (i) arilo C_6-C_{14} sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;
- (ii) heteroarilo de 5 a 14 sustituido con R^{13} , R^{14} y R^{15} ; y
- (iii) cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido con R^{22} , R^{23} y R^{24} ;

R^1 y R^2 son los dos hidrógenos;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} ;

R^4 es haloalquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^6 y R^7 son los dos hidrógenos; o

R^6 y R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-10} ;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ;

R^9 es alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido con R^{19} , ciano y halógeno;

R^{11} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y halógeno;

R^{12} es hidrógeno o halógeno;

R^{13} es halógeno;

R^{14} y R^{15} son los dos hidrógeno;

R^{19} es hidroxilo o ciano;

R^{22} es hidrógeno o hidroxilo; y

R^{23} y R^{24} son los dos hidrógeno.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $C-R^3$;

L se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$, $-(CH_2)_qNR^9-$, $-SCH_2-$ y $-CH_2S-$;

m y n son los dos 0; o

m y n son los dos 1;

q es 0;

A es arilo C_6-C_{14} sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^1 , R^2 y R^3 son todos hidrógeno;

R^4 es haloalquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno;

R^9 es alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} y halógeno;

R^{11} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y halógeno; y

R^{12} es hidrógeno o halógeno.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $C-R^3$;

L se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$, $-(CH_2)_qNR^9-$, $-SCH_2-$ y $-CH_2S-$;

m y n son los dos 0; o

m y n son los dos 1;

q es 0;

A es fenilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^1 , R^2 y R^3 son todos hidrógeno;

R^4 es CF_3 ;

R^5 es hidrógeno;

R^9 es metilo;

R^{10} se selecciona entre metilo, difluorometilo, CF_3 , OCF_3 , ciclopropilo, cloro y flúor;

R^{11} se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y flúor; y

R^{12} es hidrógeno o flúor.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $C-R^3$ y R^3 se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} .

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es C-H.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

L se selecciona entre $-C\equiv C-$, $-CHR^4-NR^5-CH_2-$, $-CH_2-NR^5-CHR^4-$, $-(CR^6R^7)_p-C(O)-NR^8-$, $-(CR^6R^7)_p-NR^8-C(O)-$, $-(CH_2)_qNR^9-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-S(O)CH_2-$, $-CH_2S(O)-$ y $-SO_2CH_2-$;

R^4 es haloalquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^6 y R^7 son los dos hidrógeno; o

R^6 y R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-10} ;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ;

R^9 es alquilo C_{1-6} ;

p es 0 o 1; y

q es 0.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

L se selecciona entre $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}^4\text{-NH-CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$, $-\text{SCH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{S}-$;

R^4 es haloalquilo C_{1-6} ; y

R^9 es alquilo C_{1-6} .

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

L se selecciona entre $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}^4\text{-NH-CH}_2-$, $-\text{NR}^9-$, $-\text{SCH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{S}-$;

R^4 es CF_3 ; y

R^9 es metilo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A se selecciona entre:

- (i) arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;
- (ii) de heteroarilo de 5 a 14 sustituido con R^{13} , R^{14} y R^{15} ; y
- (iii) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido con R^{22} , R^{23} y R^{24} ;

R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} sustituido con R^{19} , ciano y halógeno;

R^{11} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y halógeno;

R^{12} es hidrógeno o halógeno;

R^{13} es halógeno;

R^{14} , R^{15} , R^{23} y R^{24} son todos hidrógeno;

R^{19} es hidroxilo o ciano; y

R^{22} es hidrógeno o hidroxilo.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R^{10} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} y halógeno;

R^{11} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y halógeno; y

R^{12} es hidrógeno o halógeno.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es fenilo sustituido con R^{10} , R^{11} y R^{12} ;

R¹⁰ se selecciona entre metilo, difluorometilo, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, cloro y flúor;

R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, metilo, cloro y flúor; y

R¹² es hidrógeno o flúor.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado entre los compuestos indicados en la Tabla 1.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado entre:

- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[3-[[[2,2,2-trifluoro-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino]metil]azetidin-1-carbonil]hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-clorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-clorofenil)etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)tio)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2,6-diclorofenil)etnil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-6-fluorofenil)etnil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-ciclopropilfenil)etnil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-trifluorometoxi]fenil]etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;

- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2,6-dimetilfenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-(3-(o-toliletil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(difluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-cloro-6-metilfenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona;
- (4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona; y
- (4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etnil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

En una realización, la presente invención proporciona sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) como se describe en el presente documento. En una realización particular, la presente invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, especialmente sales clorhidrato. En una realización particular adicional, la presente invención proporciona ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento. En otra realización particular adicional, la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) están marcados con isótopos, ya que tienen uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Dichos compuestos de la fórmula (I) marcados con isótopos (es decir, radiomarcados) se consideran dentro del alcance de esta divulgación. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Algunos compuestos marcados con isótopos de la fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este

propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) puede estar enriquecido con un 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 o 99 por ciento de un isótopo dado.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de la fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por la persona experta en la materia o por proceso análogos a los descritos en los Ejemplos que se presentan a continuación usando un reactivo marcado con isótopos adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Procesos de fabricación

La preparación de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por la persona experta en la materia. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado otorgado en el presente documento, a menos que se indique lo contrario.

En caso de que uno de los materiales de partida, intermedios o compuestos de la fórmula (I) contengan uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, pueden introducirse grupos protectores apropiados (como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 5.^a Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.) antes de la etapa crítica aplicando métodos conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior de la síntesis usando métodos convencionales descritos en la bibliografía.

En caso de que los materiales de partida o los intermedios contengan centros estereogénicos, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC quiral, SFC quiral o cristalización quiral. Los compuestos racémicos, por ejemplo, pueden separarse en sus antípodas mediante sales diastereoméricas mediante cristalización con ácidos ópticamente puros o mediante separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o un eluyente quiral. Es igualmente posible separar los materiales de partida e intermedios que contienen centros estereogénicos para

proporcionar materiales de partida e intermedios diastereómericamente/enantioméricamente enriquecidos. El uso de dichos materiales de partida e intermedios diastereómericamente/enantioméricamente enriquecidos en la síntesis de compuestos de la fórmula (I) conducirá típicamente a los respectivos compuestos diastereómericamente/enantioméricamente enriquecidos de la fórmula (I).

La persona experta en la materia reconocerá que en la síntesis de compuestos de la fórmula (I), en la medida que no se desee de otro modo, se aplicará una "estrategia de grupo protector ortogonal", que permite la escisión de varios grupos protectores de uno en uno, cada uno sin afectar otros grupos protectores en la molécula. El principio de protección ortogonal es conocido en la técnica y también se ha descrito en la bibliografía (por ejemplo, Barany y R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7363; H. Waldmann *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056).

La persona experta en la materia reconocerá que puede variarse la secuencia de reacciones dependiendo de la reactividad y la naturaleza de los intermedios.

Con más detalle, los compuestos de la fórmula (I) pueden fabricarse mediante los métodos proporcionados a continuación, mediante los métodos dados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por la persona experta en la materia. Asimismo, para las condiciones de reacción descritas en la bibliografía que afectan a las reacciones descritas, véase, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2.^a Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999). Se ha considerado conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, a condición de que no afecte negativamente a la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Las reacciones descritas pueden producirse frente a un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un intervalo de temperatura entre -78 °C hasta reflujo. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de diversos factores, de manera notable la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, normalmente será suficiente un periodo de 0,5 horas hasta varios días para proporcionar los intermedios descritos y los compuestos. La secuencia de reacción no está limitada a la mostrada en los esquemas, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y de su reactividad respectiva, puede alterarse libremente la secuencia de las etapas de reacción.

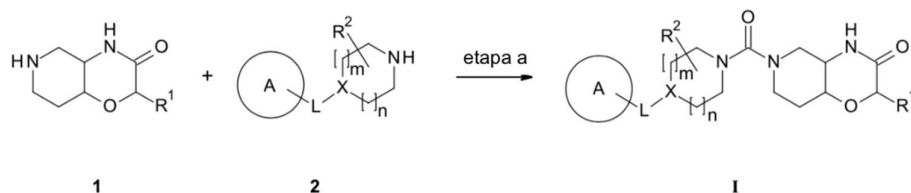
Si los materiales de partida o intermedios no están disponibles en el mercado o su síntesis no se describe en la bibliografía, pueden prepararse de forma análoga a procedimientos existentes para análogos cercanos o como se describe en la sección experimental.

En el presente texto se emplean las siguientes abreviaturas:

AcOH = ácido acético, ACN = acetonitrilo, Bn = bencilo, Boc = terc-butiloxycarbonilo, NR CAS = número de registro de resúmenes químicos, Cbz = benciloxycarbonilo, Cs_2CO_3 = carbonato de cesio, CO = monóxido de carbono, CuCl = cloruro de cobre (I), CuCN = cianuro de cobre (I), CuI = yoduro de cobre (I), DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre, DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, DEAD = azodicarboxilato de dietilo, DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DME = dimetoxietano, DMEDA = N,N'-dimetiletilendiamina, DMF = N,N-dimetilformamida, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, dppf = 1,1 bis(difenilfosfino)ferroceno, EDC.HCl = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EI = impacto de electrones, ESI = ionización por electropulverización, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, h = hora(s), AF = ácido fórmico, H_2O = agua, H_2SO_4 = ácido sulfúrico, HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, HBTU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, HCl = cloruro de hidrógeno, HOBT = 1-hidroxi-1H-benzotriazol; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento, iPrMgCl = cloruro de isopropilmagnesio, I_2 = yodo, IPA = 2-propanol, ISP = pulverización iónica positiva (modo), ISN = pulverización iónica negativa (modo), K_2CO_3 = carbonato potásico, KHCO_3 = bicarbonato potásico, KI = yoduro potásico, KOH = hidróxido potásico, K_3PO_4 = fosfato potásico tribásico, LiAlH_4 o LAH = hidruro de litio y aluminio, LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio, LiOH = hidróxido de litio, mCPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico, MgSO_4 = sulfato de magnesio, min = minuto(s), ml = mililitros, MPLC = cromatografía de líquidos de media presión, MS = espectro de masas, nBuLi = n-butil litio, NaBH_3CN = cianoborohidruro sódico, NaH = hidruro de sodio, NaHCO_3 = hidrogenocarbonato sódico, NaNO_2 = nitrito sódico, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ = triacetoxiborohidruro sódico, NaOH = hidróxido de sodio, Na_2CO_3 = carbonato sódico, Na_2SO_4 = sulfato sódico, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ = tiosulfato sódico, NBS = N-bromosuccinimida, nBuLi = n-butil litio, NEt_3 = trietilamina (TEA), NH_4Cl = cloruro de amonio, NMP = N-metil-2-pirrolidona, OAc = acetoxi, T_3P = anhídrido propilfosfónico, PE = éter de petróleo, PG = grupo protector, Pd-C = paladio sobre carbono activado, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ = acetato de paladio (II), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ = hidróxido de paladio, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), PTSA = ácido p-toluensulfónico, R = cualquier grupo, TA = temperatura ambiente, SFC = cromatografía de fluidos supercríticos, S-PHOS = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, TBAI = tetra butil amonio yodo, TEA = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, TMEDA = N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, ZnCl_2 = cloruro de zinc, Hal = halógeno.

Los compuestos de la fórmula I en donde A, L, X, m, n, R^1 y R^2 son como se describen en el presente documento y pueden sintetizarse de forma análoga a procedimientos bibliográficos y/o

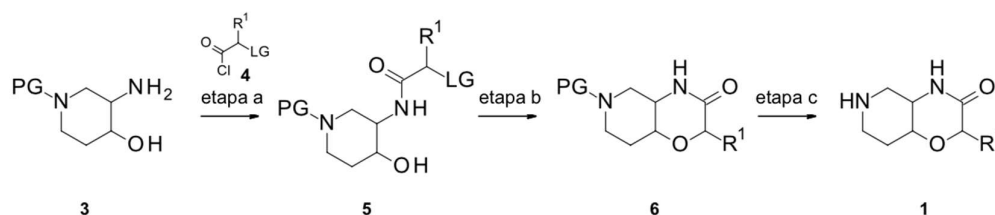
como se representa, por ejemplo, en el Esquema 1.



Esquema 1

Por consiguiente, se hacen reaccionar 4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-onas **1** con intermedios **2** en presencia de un reactivo de formación de urea tal como bis(triclorometil) carbonato usando una base y un disolvente adecuados tales como, por ejemplo, bicarbonato sódico en DCM, para dar compuestos de la fórmula I (etapa a). Otros reactivos de formación de urea incluyen, pero sin limitación, fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, (4-nitrofenil)carbonato o 1,1'-carbonildiimidazol. Las reacciones de este tipo y el uso de estos reactivos se describen ampliamente en la bibliografía (por ejemplo, G. Sartori *et al.*, *Green Chemistry* **2000**, 2, 140). La persona experta en la materia reconocerá que el orden de la adición de los reactivos puede ser importante en este tipo de reacciones debido a la reactividad y estabilidad de los cloruros de carbamoilo intermediarios formados, así como para evitar la formación de subproductos de urea simétricos indeseados.

Los intermedios **1** pueden sintetizarse como se representa, por ejemplo, en el Esquema 2 y/o de forma análoga a métodos descritos en la bibliografía.



Esquema 2

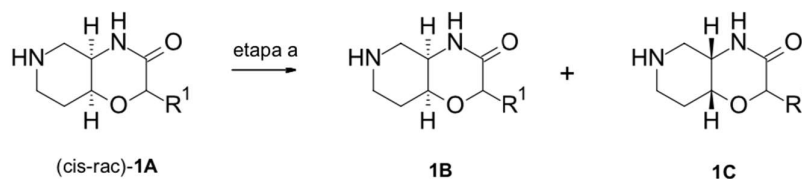
Por lo tanto, pueden acilarse derivados de 3-aminopiperidin-4-ol **3** en los que "PG" significa un grupo protector adecuado tal como un grupo protector de Cbz o Boc, por ejemplo, con cloruros de acilo **4** en los que R¹ es como se define en el presente documento, y "LG" significa un grupo saliente adecuado (por ejemplo, Cl o Br), usando una base adecuada, tal como carbonato sódico o potásico, hidróxido sódico o acetato sódico en un disolvente adecuado, tal como THF, agua, acetona o mezclas de estos, para proporcionar los intermedios **5** (etapa a). Los intermedios **4** están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos bibliográficos en forma aquiral (R¹ = H) racémica (R¹ no H) o enantioméricamente pura (R¹ no H).

Los intermedios **5** pueden ciclarse para dar los intermedios **6** usando métodos conocidos en

la técnica, por ejemplo, por tratamiento de **5** con hidruro sódico en THF o terc-butoxido potásico en IPA y agua (etapa b). Las reacciones de este tipo se describen en la bibliografía (por ejemplo, Z. Rafinski *et al.*, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7468; S. Dugar *et al.*, *Synthesis* **2015**, *47*(5), 712; WO2005/066187).

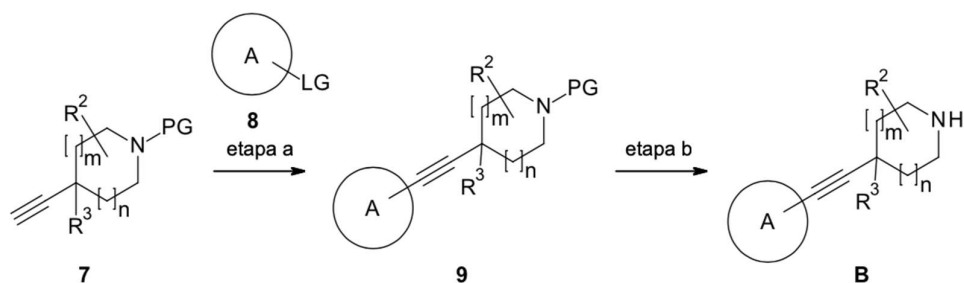
La retirada del grupo protector en los intermedios **6**, aplicando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, un grupo Boc usando TFA en DCM a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente, un grupo Cbz usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd o Pd(OH)₂ sobre carbón en un disolvente adecuado, tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de estos y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4.^a Ed., 2006, Wiley N.Y.), forma intermedios **1** (etapa c).

Los intermedios **1** pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros y enantiómeros, respectivamente, o en forma de estereoisómeros individuales dependiendo de si se emplean en su síntesis mezclas racémicas o formas enantioméricamente puras de derivados cis- o trans-3-aminopiperidin-4-ol **3**. Los intermedios **3** están disponibles en el mercado y su síntesis también se describe en la bibliografía (por ejemplo, WO2005/066187; WO2011/0059118; WO2016/185279). Los intermedios de configuración cis ópticamente puros **1B** y **1C** pueden obtenerse, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 3 por separación quiral de rac-(4aR,8aS)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (**1A**) disponible en el mercado (opcionalmente en forma de una sal tal como, por ejemplo, una sal clorhidrato) usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cristalización de sales diastereoméricas o por cromatografía quiral (etapa a).



Esquema 3

En algunas realizaciones, los intermedios **2** son intermedios de tipo **B**. Los intermedios de tipo **B** en los que m, n, R² y R³ son como se describen en el presente documento y A es arilo o heteroarilo como se describe en el presente documento, pueden prepararse por métodos conocidos por la persona experta en la materia y como se ejemplifica por el procedimiento sintético general descrito en el Esquema 4.

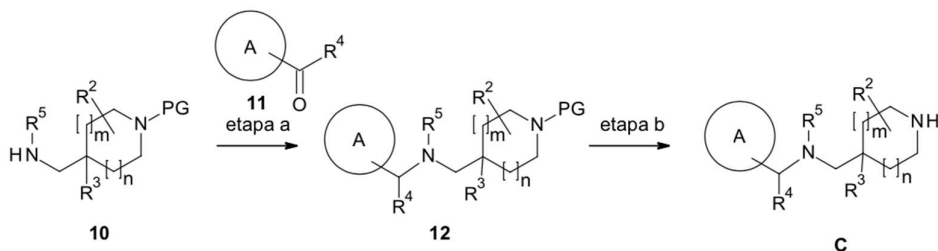


Esquema 4

Los alquinos **7**, disponibles en el mercado o que pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica y en los que PG significa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, un grupo protector de Boc, Cbz o Bn, pueden someterse a una reacción de Sonogashira (por ejemplo, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084) con haluros de arilo o heteroarilo **8**, en donde LG es preferiblemente Br, I u OTf y usando un catalizador adecuado, tal como $Pd(OAc)_2/PPh_3$, $Pd(PPh_3)_4$, preferiblemente $PdCl_2(PPh_3)_4$ en presencia de CuI y una base adecuada tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , DIPEA o preferiblemente TEA y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, DMSO, DMF, NMP, CH_3CN o dioxano, preferiblemente THF y en un intervalo de temperaturas entre la temperatura ambiente y $100\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente a aproximadamente $65\text{ }^\circ\text{C}$ para dar los intermedios **9** (etapa a).

La retirada del grupo protector opcional de los intermedios **9**, aplicando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, un grupo Boc usando TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano a temperaturas entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura ambiente, un grupo Cbz usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd o $Pd(OH)_2$ sobre carbón en un disolvente adecuado, tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de estos y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4.^a Ed., 2006, Wiley N.Y.), forma los intermedios **B** (etapa b).

En algunas realizaciones, los intermedios **2** son intermedios de tipo **C**. Los intermedios de tipo **C** en los que A, m, n, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se describen en el presente documento, pueden prepararse por métodos conocidos por la persona experta en la materia y como se ejemplifica por el procedimiento sintético general descrito en el Esquema 5.

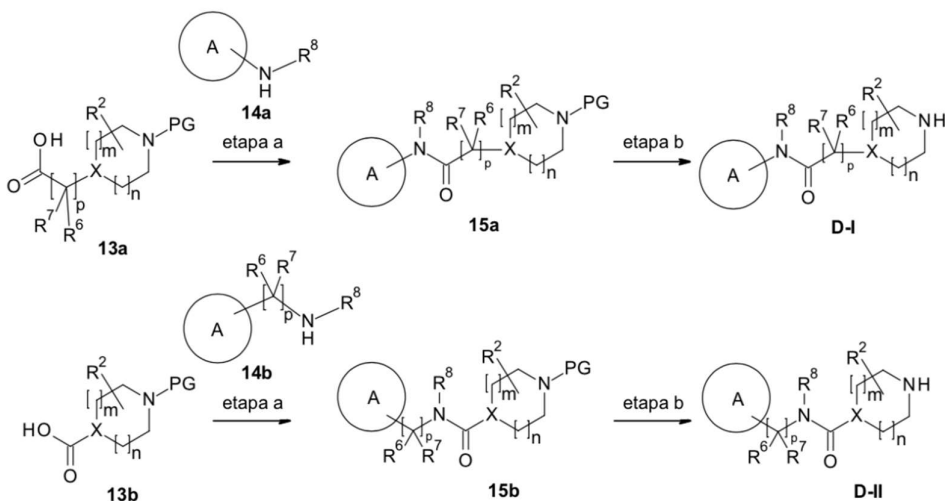


Esquema 5

Las aminas **10**, disponibles en el mercado o que pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, en las que R^5 se selecciona, por ejemplo, entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} , preferiblemente metilo, y en las que PG significa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, un grupo protector de Boc, Cbz o Bn, pueden someterse a una aminación reductora (por ejemplo, *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, pág. 5547) con aril o heteroaril aldehídos o cetonas **11**, y usando un ácido adecuado tal como $TiCl_4$, ácido y un agente reductor apropiado tal como, por ejemplo, cianoborohidruro sódico y un sistema de disolventes adecuado tal como, por ejemplo, DCE, MeOH, NMP y mezclas de estos, o preferiblemente DCM y en un intervalo de temperaturas entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura ambiente, para dar los intermedios **12** (etapa a).

La retirada del grupo protector de los intermedios **12** aplicando métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **C** (etapa b).

En alguna realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **D-I** o **D-II**. Los intermedios de tipo **D-I** o **D-II** en los que A, m, n, p, R^2 , R^6 y R^7 son como se describen en el presente documento, y X es N o CR^3 , en donde R^3 es como se define en el presente documento, pueden prepararse por métodos conocidos por la persona experta en la materia y como se ejemplifica por el procedimiento sintético general descrito en el Esquema 6.



Esquema 6

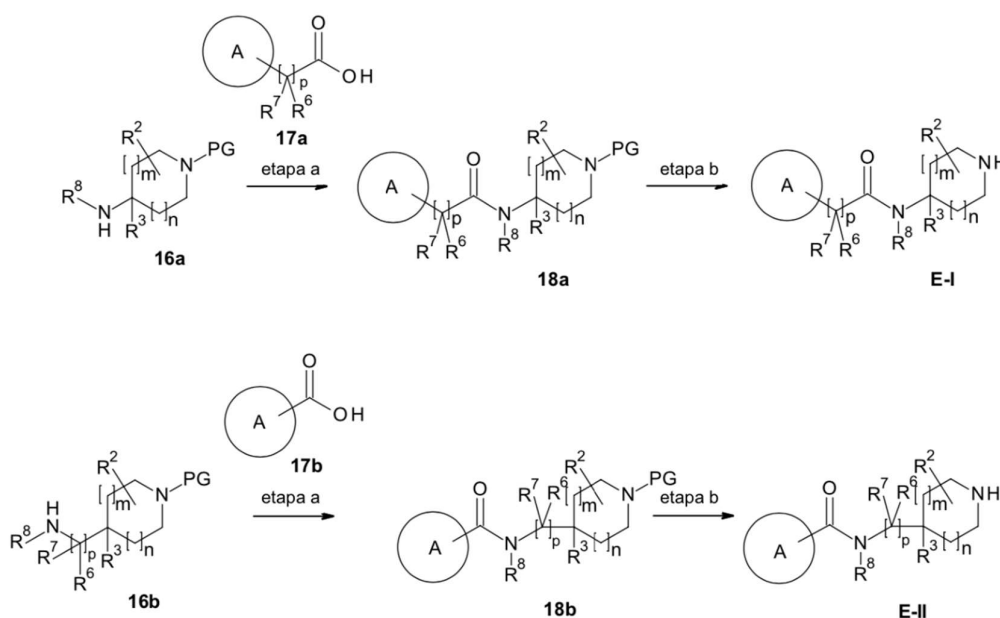
Los carboxilatos **13a/13b**, disponibles en el mercado o que pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, y en los que PG significa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, un grupo protector de Boc, Cbz o Bn, pueden someterse a un acoplamiento de amida con las aminas **14a/14b**, en las que R^8 se selecciona, por ejemplo, entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} , preferiblemente hidroxialquilo C_{1-6} , y usando un reactivo de acoplamiento

adecuado, tal como HATU, HBTU, DCC, EDC, preferiblemente HATU y una base apropiada tal como, por ejemplo, DIPEA y un sistema de disolventes adecuado tal como, por ejemplo, DMF, NMP, CH₃CN o DCM, preferiblemente DMF y en un intervalo de temperaturas entre la temperatura ambiente y 100 °C, preferiblemente aproximadamente a la temperatura ambiente para dar los intermedios **15a/15b** (etapa a).

La retirada del grupo protector de los intermedios **15a/15b** aplicando métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **D-I** y **D-II**, respectivamente (etapa b).

En alguna realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **E**. Los intermedios de tipo **E** en los que A, m, n, p, R², R³, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se describen en el presente documento, pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales descritos en el

Esquema 7.



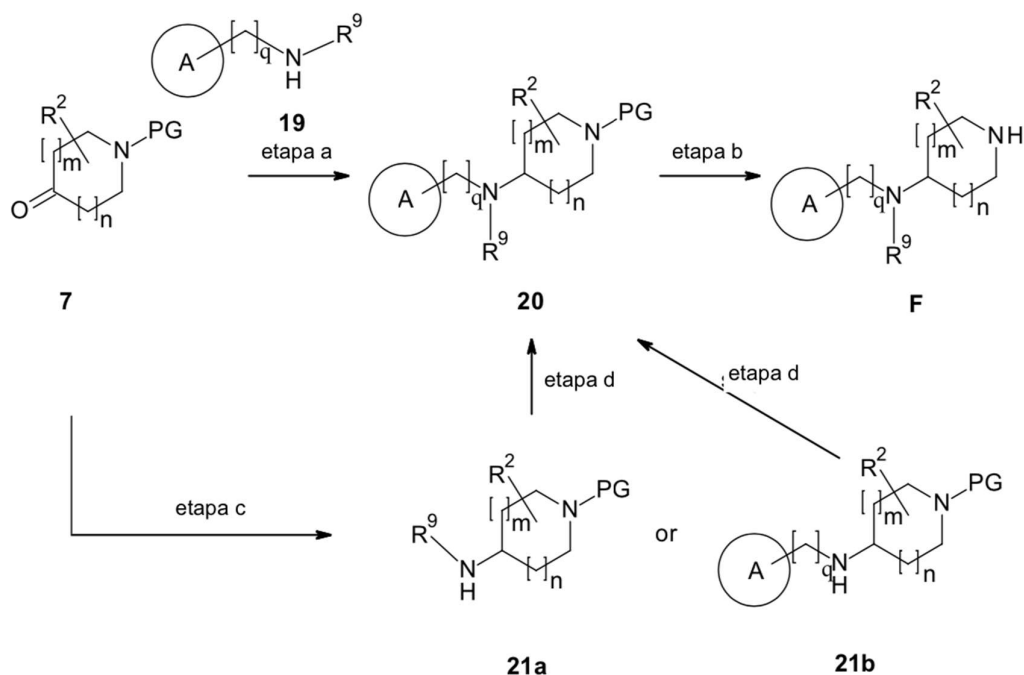
Esquema 7

Las aminas **16a/16b**, disponibles en el mercado o que pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, en las que R⁸ se selecciona, por ejemplo, entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, preferiblemente hidroxialquilo C₁₋₆ y en las que PG significa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, un grupo protector de Boc, Cbz o Bn, pueden someterse a un acoplamiento de amida con los carboxilatos **17a/17b**, usando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como HATU, HBTU, DCC, EDC, preferiblemente HATU y una base apropiada tal como, por ejemplo, DIPEA y un sistema de disolventes adecuado tal como, por

ejemplo, DMF, NMP, CH₃CN, DCM o preferiblemente DMF y en un intervalo de temperaturas entre la temperatura ambiente y 100 °C, preferiblemente aproximadamente a la temperatura ambiente para dar los intermedios **18a/18b**, respectivamente (etapa a).

La retirada del grupo protector de los intermedios **18a/18b** aplicando métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **E-I/E-II**, respectivamente (etapa b).

En algunas realizaciones, los intermedios **2** son intermedios de tipo **F**. Los intermedios de tipo **F** en los que m, n, c, R², R⁹ y A son como se describen en el presente documento pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica y como se ejemplifica por el procedimiento sintético general descrito en el Esquema 8.



Esquema 8

Las cetonas de tipo **7**, disponibles en el mercado o que pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, pueden someterse a una reacción de aminación reductora (por ejemplo, *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 5547; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 16(14), 7021) con aminas primarias o secundarias **19** usando un ácido adecuado, tal como ácido acético, un agente reductor apropiado, tal como NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ o complejo de borano-THF y un sistema de disolventes adecuado, tal como DCM, DCE, MeOH, NMP o mezclas de estos, preferiblemente DCM, a un intervalo de temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente, para dar los intermedios **20** (etapa a).

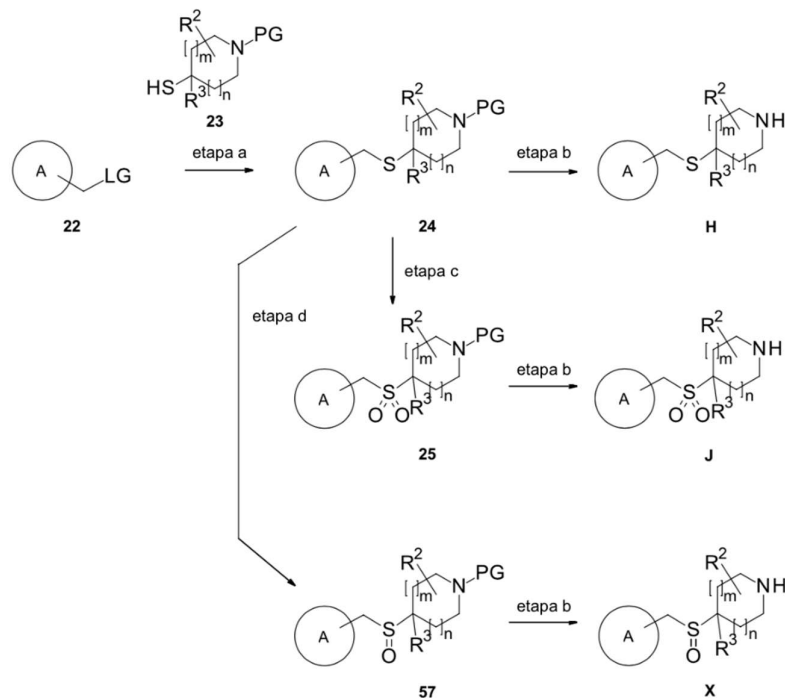
La retirada del grupo protector en los intermedios **20**, aplicando métodos conocidos en la

técnica (por ejemplo, un grupo Boc usando TFA en DCM a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente, un grupo Cbz usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd o Pd(OH)₂ sobre carbón en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de estos y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4.^a Ed., 2006, Wiley N.Y.), forma los intermedios **F** (etapa b).

Como alternativa, los intermedios **F** pueden prepararse partiendo de las cetonas **7** y aminas primarias de tipo R⁹NH₂ aplicando el mismo método que se ha descrito en la etapa a anterior para dar los intermedios **21a** (etapa c). De forma análoga, se obtienen los intermedios **21b** si se emplean aminas primarias de tipo A-(CH₂)_q-NH₂.

La reacción adicional de los intermedios **21a** usando los reactivos y condiciones descritas en la etapa a, y usando aldehídos A-CHO, produce los intermedios **20**, en donde q es 1 (etapa e). De forma análoga, la reacción adicional de los intermedios **21b** con aldehídos R⁹-CHO produce los intermedios **20**. Cuando A significa un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido y q es 0, los intermedios **21a** pueden hacerse reaccionar, como alternativa, con bromuros o yoduros de arilo o heteroarilo (A-Br o A-I) usando un catalizador, base y sistema de disolventes adecuados, tal como Pd(OAc)₂, BINAP y terc-butilato potásico en tolueno para proporcionar los intermedios **20** (etapa e). Este tipo de reacciones son conocidas en la técnica (por ejemplo, *J. Med. Chem.* **2004**, 47(8), 1939; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2000).

En alguna realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **H** y **J**, respectivamente. Los intermedios de tipo **H** y **J** en los que A, m, n y R² son como se describen en el presente documento, pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales descritos en el Esquema 9.



Esquema 9

Los intermedios **24** pueden prepararse a partir de los tioles **23** en los que PG es un grupo protector adecuado, tal como un Cbz, Boc o Bn, que pueden alquilarse con los compuestos **22** en los que LG es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (por ejemplo, metansulfonato), OSO₂fluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometansulfonato) u OSO₂arilo (por ejemplo, p-toluensulfonato), usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, terc-butóxido potásico, en un disolvente apropiado (por ejemplo, en DMF o THF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa a).

La retirada del grupo protector de los intermedios **24** aplicando métodos bibliográficos y como se describe, por ejemplo, en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **H** (etapa b).

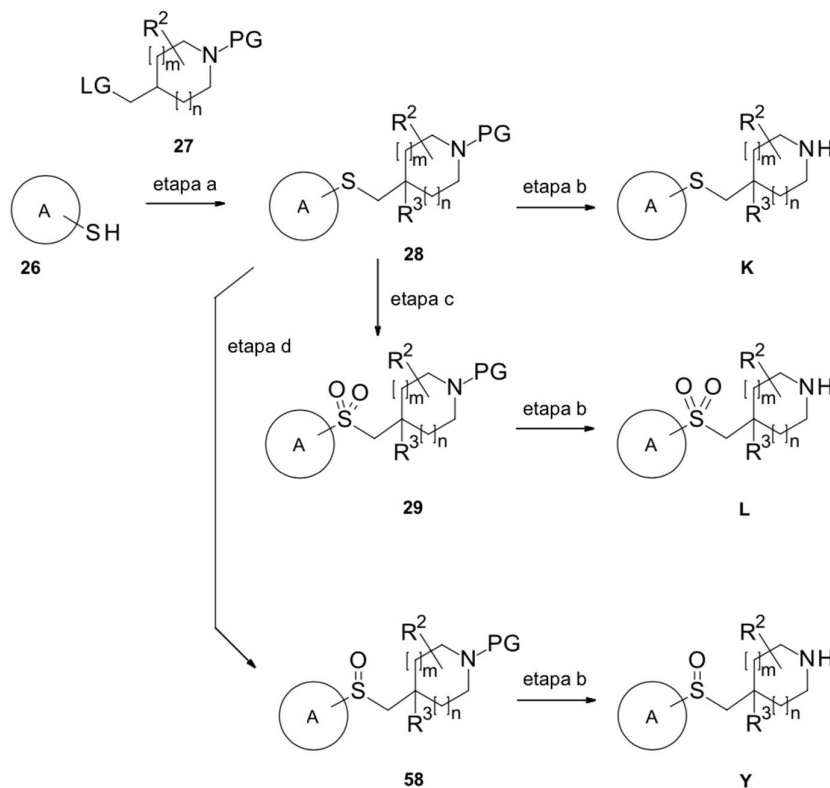
Los intermedios **24** pueden oxidarse para dar los intermedios **25**, usando un reactivo de oxidación adecuado, tal como mCPBA, en un disolvente apropiado (por ejemplo, en DCM) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa c).

La retirada del grupo protector de los intermedios **25** aplicando métodos bibliográficos y como se describe, por ejemplo, en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **J** (etapa b).

Los intermedios **24** también pueden oxidarse para dar los intermedios **57**, usando un reactivo de oxidación adecuado, tal como mCPBA, en una estequiometría adecuada y en un disolvente apropiado (por ejemplo, en DCM) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa d).

La retirada del grupo protector de los intermedios **57** aplicando métodos bibliográficos y como se describe, por ejemplo, en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **X** (etapa b).

En alguna realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **K** y **L**, respectivamente. Los intermedios de tipo **K** y **L** en los que A, m, n y R² son como se describen en el presente documento, pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales descritos en el Esquema 10.



Esquema 10

Los intermedios **28** pueden prepararse a partir de los tioles **26**, que pueden alquilarse con los compuestos **27** en los que LG es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, OSO₂alquilo (por ejemplo, metansulfonato), OSO₂fluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometansulfonato) u OSO₂arilo (por ejemplo, p-toluensulfonato), y en los que PG es un grupo protector adecuado, tal como un Cbz, Boc o Bn, usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, terc-butóxido potásico, en un disolvente apropiado (por ejemplo, en DMF o THF) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa a).

La retirada del grupo protector de los intermedios **28** aplicando métodos bibliográficos y como se describe, por ejemplo, en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **K** (etapa b).

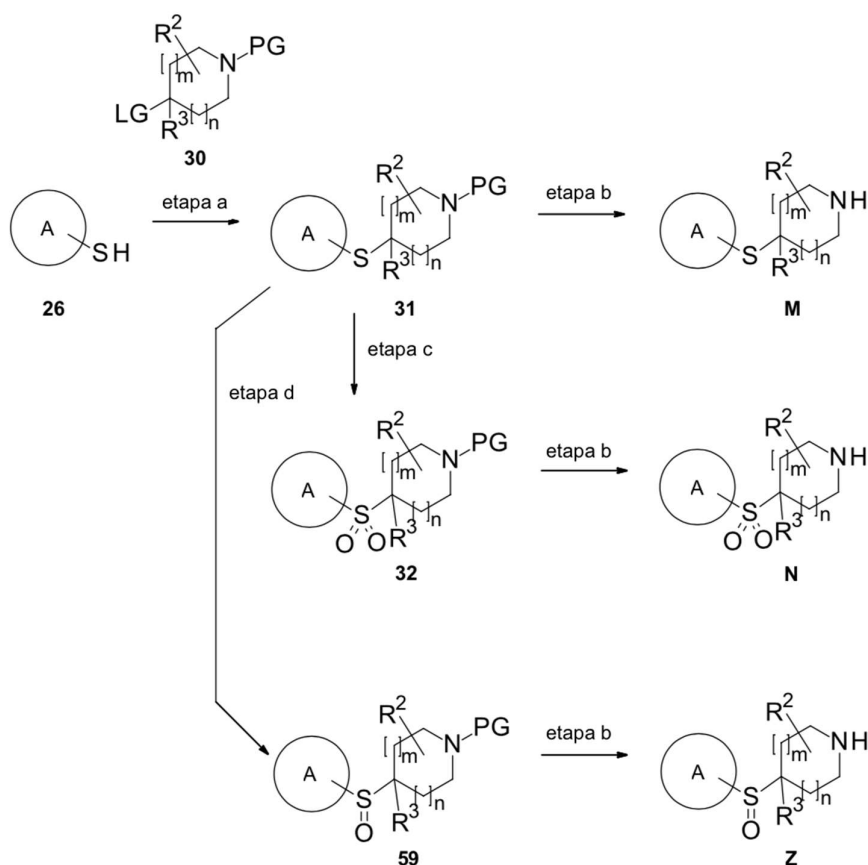
Los intermedios **28** pueden oxidarse para dar los intermedios **29**, usando un reactivo de oxidación adecuado, tal como mCPBA, en un disolvente apropiado (por ejemplo, en DCM) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa c).

La retirada del grupo protector de los intermedios **29** aplicando métodos bibliográficos y como se describe, por ejemplo, en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **L** (etapa b).

Los intermedios **28** también pueden oxidarse para dar los intermedios **58**, usando un reactivo de oxidación adecuado, tal como mCPBA, usando una estequiometría apropiada, en un disolvente adecuado (por ejemplo, en DCM) a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa c).

La retirada del grupo protector de los intermedios **58** aplicando métodos bibliográficos y como se describe, por ejemplo, en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **Y** (etapa b).

En algunas realizaciones, los intermedios **2** son intermedios de tipo **M** y **N**, respectivamente. Los intermedios de tipo **M** y **N** en los que A, m, n y R^2 son como se describen en el presente documento, pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica y como se ejemplifica por los procedimientos sintéticos generales descritos en el Esquema 11.



Esquema 11

Los intermedios **31** pueden prepararse a partir de los tioles **26**, que pueden alquilarse con los compuestos **30** en los que LG es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, $\text{OSO}_2\text{alquilo}$ (por ejemplo, metansulfonato), $\text{OSO}_2\text{fluoroalquilo}$ (por ejemplo, trifluorometansulfonato) u OSO_2arilo (por ejemplo, p-toluensulfonato), y en los que PG es un grupo protector adecuado, tal como un Cbz, Boc o Bn, usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, terc-butóxido potásico, en un disolvente apropiado (por ejemplo, en DMF o THF) a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa a).

La retirada del grupo protector de los intermedios **31** aplicando métodos bibliográficos y como se describe, por ejemplo, en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **M** (etapa b).

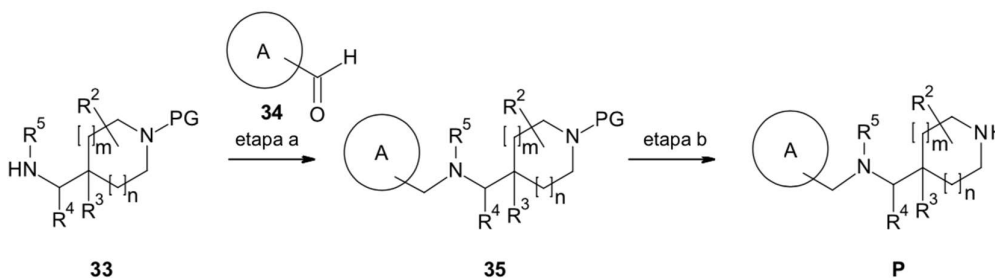
Los intermedios **31** pueden oxidarse para dar los intermedios **32**, usando un reactivo de oxidación adecuado, tal como mCPBA, en un disolvente apropiado (por ejemplo, en DCM) a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa c).

La retirada del grupo protector de los intermedios **32** aplicando métodos bibliográficos y como se describe, por ejemplo, en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **N** (etapa b).

Los intermedios **31** también pueden oxidarse para dar los intermedios **59**, usando un reactivo de oxidación adecuado, tal como mCPBA usando una estequiometría apropiada, en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente (etapa c).

La retirada del grupo protector de los intermedios **59** aplicando métodos bibliográficos y como se describe, por ejemplo, en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **Z** (etapa b).

En algunas realizaciones, los intermedios **2** son intermedios de tipo **P**. Los intermedios de tipo **P** en los que A, m, n, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se describen en el presente documento pueden prepararse por métodos conocidos por una persona experta en la técnica y como se ejemplifica por el procedimiento sintético general descrito en el Esquema 12.



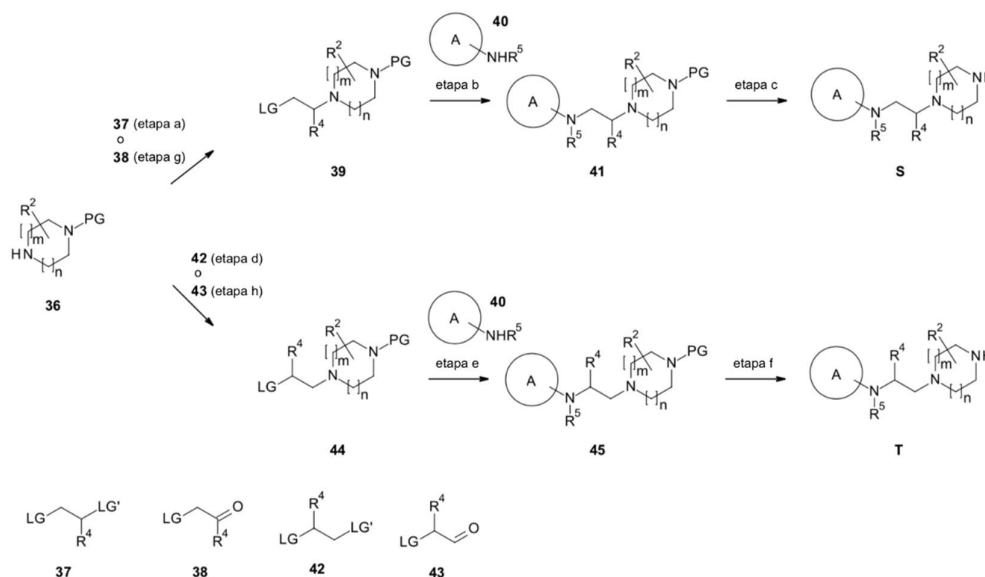
Esquema 12

Las aminas **33**, disponibles en el mercado o que pueden prepararse por métodos conocidos

en la técnica, en las que R^5 se selecciona, por ejemplo, entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} , preferiblemente metilo, y en las que PG significa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, un grupo protector de Boc, Cbz o Bn, pueden someterse a una aminación reductora (por ejemplo, *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, pág. 5547) con los aldehídos de arilo o heteroarilo **34**, y usando un ácido adecuado, tal como $TiCl_4$ o ácido acético, y un agente reductor apropiado tal como, por ejemplo, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, y un sistema de disolventes adecuado tal como, por ejemplo, DCE, MeOH, NMP o mezclas de estos, preferiblemente DCE y en un intervalo de temperaturas entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura ambiente, para dar los intermedios **35** (etapa a).

La retirada del grupo protector de los intermedios **35** aplicando métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Esquema 4, etapa b, forma los intermedios **P** (etapa b).

En algunas realizaciones, los intermedios **2** son intermedios de tipo **S** y **T**, respectivamente. Los intermedios de tipo **S** y **T** en los que R^2 , R^4 y R^5 son como se describen en el presente documento y $(m + n) = 2$ o 3 pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica y como se ejemplifica por el procedimiento sintético general descrito en el Esquema 13.



Esquema 13

La alquilación de los derivados de piperazina o 1,4-diazepano mono-protectados **36** (disponibles en el mercado o que pueden sintetizarse de forma análoga a métodos bibliográficos) con reactivos de alquilación de tipo **37** en los que LG y LG' significan un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo, disponibles en el mercado o que pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, usando una base y sistemas de disolventes adecuados tales como, por ejemplo,

Cs_2CO_3 en ACN o K_2CO_3 en acetona, da los intermedios **39** (etapa a). Las reacciones de ese tipo son conocidas en la técnica y se describen en la bibliografía, por ejemplo, *RSC Advances* **2015**, 5(125), 103172; *Bioorg. Chem.* **2018**, 77, 125).

Los intermedios **39** pueden alquilarse adicionalmente con las aminas **40** (disponibles en el mercado o que pueden prepararse de forma análoga a métodos bibliográficos) usando una base adecuada y sistemas de disolventes apropiados, tales como NaH en THF o DMF, para producir los intermedios **41** (etapa b).

La retirada del grupo protector de los intermedios **41** aplicando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, un grupo Boc usando TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente, un grupo Cbz usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd o $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbón en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de estos y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4.^a Ed., 2006, Wiley N.Y.), forma los intermedios **S** (etapa c).

La alquilación de los derivados de piperazina o 1,4-diazepano mono-protegidos **36** (disponibles en el mercado o que pueden sintetizarse de forma análoga a métodos bibliográficos) con reactivos de alquilación de tipo **42** en los que LG y LG' significan un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo, disponibles en el mercado o que pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, aplicando las condiciones de la etapa a, proporciona los intermedios **43** (etapa a).

La alquilación de los intermedios **44** con aminas **40** (disponibles en el mercado o que pueden sintetizarse de forma análoga a métodos bibliográficos) usando, por ejemplo, las condiciones descritas en la etapa b, una base adecuada y sistemas de disolventes apropiados, tales como NaH en THF o DMF, da los intermedios **45** (etapa b).

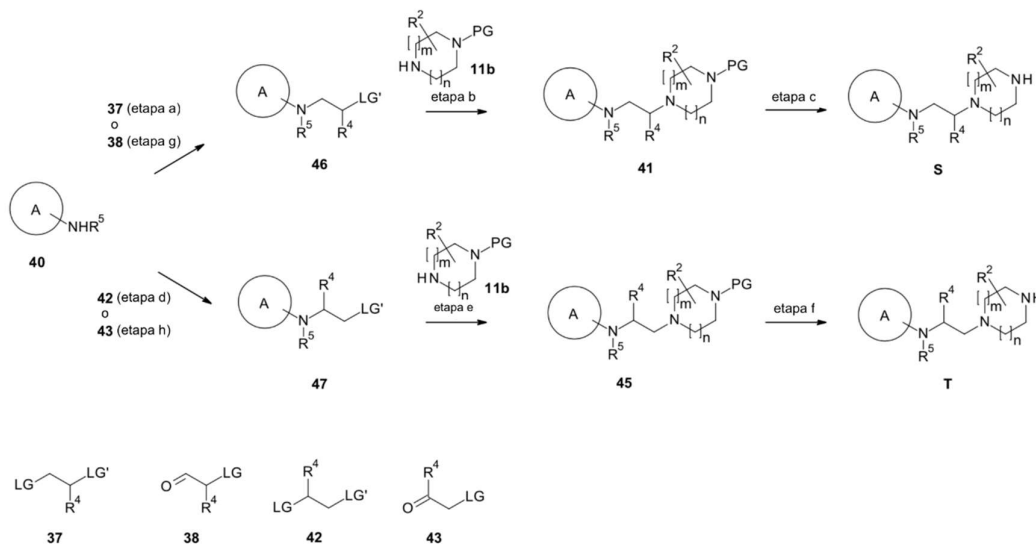
La retirada del grupo protector de los intermedios **45** usando los métodos descritos en la etapa c, forma los intermedios **T** (etapa f).

Como alternativa, los intermedios **39** pueden prepararse a partir de los compuestos **36** y **38** (disponibles en el mercado o que pueden sintetizarse por métodos conocidos en la técnica) por aminación reductora (por ejemplo, *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 5547; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 16(14), 7021) usando un ácido adecuado, tal como ácido acético, un agente reductor apropiado, tal como NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o complejo de borano-THF y un sistema de disolventes adecuado, tal como DCM, DCE, MeOH, NMP o mezclas de estos, preferiblemente DCM, en un intervalo de temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente (etapa g).

Los intermedios **44** pueden sintetizarse, como alternativa, a partir de los compuestos **36** y los aldehídos **43** (disponibles en el mercado o que pueden sintetizarse por métodos conocidos en la técnica) aplicando una reacción de aminación reductora usando las condiciones descritas en la etapa

g anterior (etapa h).

Los intermedios **S** y **T** pueden prepararse, como alternativa, de acuerdo con los procedimientos sintéticos generales representados en el Esquema 14 usando métodos conocidos en la técnica.



Esquema 14

Las aminas **40** (disponibles en el mercado o que pueden sintetizarse de forma análoga a métodos bibliográficos) pueden alquilarse con compuestos de tipo **37**, en los que LG y LG' significan un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo (disponible en el mercado o que puede prepararse por métodos conocidos en la técnica), usando una base y sistemas de disolventes adecuados tales como, por ejemplo, NaH en DMF, Cs_2CO_3 en ACN o K_2CO_3 en acetona, para dar los compuestos **46** (etapa a).

La alquilación de los compuestos **46** con los compuestos **36** usando, por ejemplo, los métodos descritos en la etapa a, proporciona los intermedios **41** (etapa b).

La retirada del grupo protector de los intermedios **41** aplicando métodos bibliográficos (por ejemplo, un grupo Boc usando TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente, un grupo Cbz usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd o $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbón en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de estos y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4.^a Ed., 2006, Wiley N.Y) forma los intermedios **S** (etapa c).

La alquilación de las aminas **40** con reactivos de tipo **42** en los que LG y LG' significan un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo, disponible en el mercado o que puede prepararse por métodos conocidos en la técnica, y aplicando, por ejemplo, los métodos descritos en la etapa a, da los compuestos **47** (etapa d).

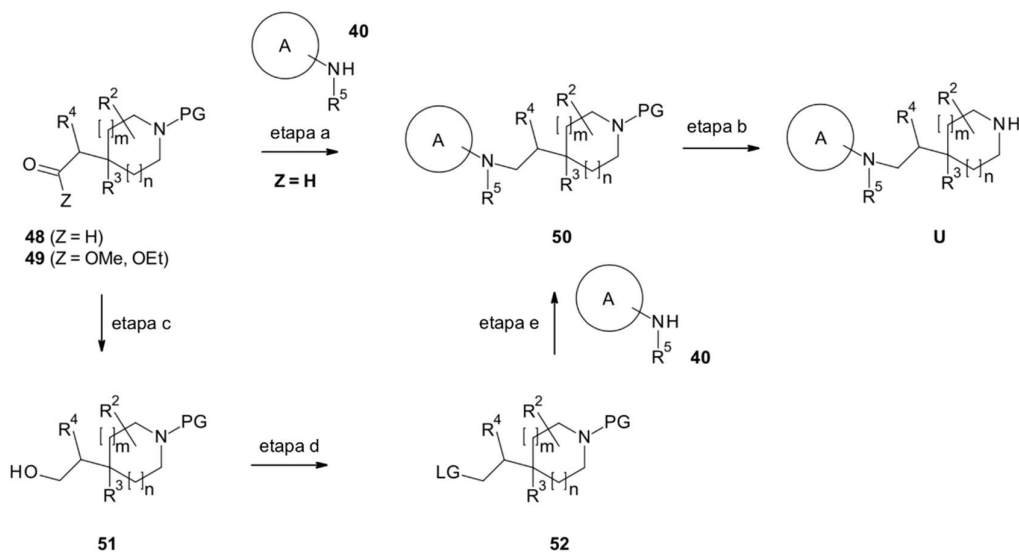
La alquilación de los compuestos **47** con los compuestos **36** aplicando, por ejemplo, las condiciones descritas en la etapa a, proporciona los intermedios **45** (etapa e).

La retirada del grupo protector de los intermedios **45** usando, por ejemplo, los métodos descritos en la etapa c, forma los intermedios **T** (etapa f).

Los intermedios **46** pueden prepararse, como alternativa, a partir de las aminas **40** y los aldehídos **38** a través de una reacción de aminación reductora usando un ácido adecuado, tal como ácido acético, un agente reductor apropiado, tal como NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o complejo de borano-THF y un sistema de disolventes adecuado, tal como DCM, DCE, MeOH, NMP o mezclas de estos, preferiblemente DCM, en un intervalo de temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente (etapa g).

Los intermedios **47** pueden prepararse, como alternativa, por ejemplo, a partir de las aminas **40** y las cetonas **43** por aminación reductora y usando, por ejemplo, los reactivos y condiciones descritas en la etapa g (etapa h).

En algunas realizaciones, los intermedios **2** son intermedios de tipo **U**. Los intermedios de tipo **U** en los que R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , m, n son como se describen en el presente documento pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica y como se ejemplifica por el procedimiento sintético general descrito en el Esquema 15.



Esquema 15

Los aldehídos **48**, disponibles en el mercado o que pueden sintetizarse por métodos conocidos por la persona experta en la materia y en los que **PG** es un grupo protector adecuado y **Z** significa hidrógeno, pueden someterse a una reacción de aminación reductora con aminas primarias o secundarias **40** usando un ácido adecuado, tal como ácido acético, un agente reductor apropiado, tal como NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o complejo de borano-THF y un sistema de disolventes

adecuado, tal como DCM, DCE, MeOH, NMP o mezclas de estos, preferiblemente DCM, a un intervalo de temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente, para dar los intermedios **50** (etapa a).

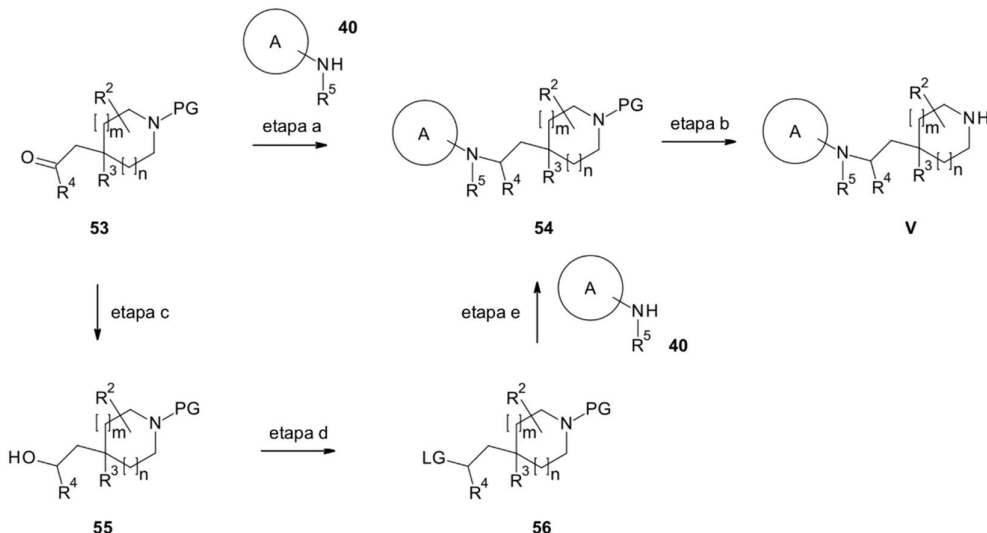
La retirada del grupo protector de los intermedios **50** aplicando métodos descritos en la bibliografía (por ejemplo, un grupo Boc usando TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano a temperaturas entre 0 °C y la temperatura ambiente, un grupo Cbz usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd o Pd(OH)₂ sobre carbón en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de estos y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4.^a Ed., 2006, Wiley N.Y) forma los intermedios **U** (etapa b).

Como alternativa, la función éster de los intermedios **49**, disponibles en el mercado o que pueden sintetizarse por métodos conocidos por la persona experta en la materia y en los que PG es un grupo protector adecuado y Z significa un grupo metoxi o etoxi, puede reducirse de acuerdo con procedimientos bibliográficos usando, por ejemplo, LiAlH₄, DIBAL-H, complejo de BH₃-SMe₂, preferiblemente en disolventes etéreos, tales como THF o NaBH₄ en MeOH o EtOH, para dar los intermedios **51** (etapa c).

La función alcohol de los intermedios **51** puede convertirse en un grupo saliente adecuado, tal como Cl, Br, mesilato, tosilato o triflato, por métodos ampliamente descritos en la bibliografía para producir los intermedios **52** que pueden aislarse o usarse *in situ* para la siguiente etapa (etapa d).

La alquilación de los compuestos **40** con los intermedios **52** usando una base y un sistema de disolventes apropiado tal como NaH en DMF forma los intermedios **50** (etapa e).

En alguna realización, los intermedios **2** son intermedios de tipo **V**. Los intermedios de tipo **V** en los que R², R³, R⁴, R⁵, m y n son como se describen en el presente documento pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica y como se ejemplifica por el procedimiento sintético general descrito en el Esquema 16.



Esquema 16

Los compuestos **53**, disponibles en el mercado o que pueden sintetizarse por métodos conocidos por la persona experta en la materia, y en los que PG es un grupo protector adecuado pueden someterse a una reacción de aminación reductora con aminas primarias o secundarias **40** usando un ácido adecuado, tal como ácido acético, un agente reductor apropiado, tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ o complejo de borano-THF y un sistema de disolventes adecuado, tal como DCM, DCE, MeOH, NMP o mezclas de estos, preferiblemente DCM, a un intervalo de temperaturas entre $0\text{ }^{\circ}C$ y la temperatura ambiente, para dar los intermedios **54** (etapa a).

La retirada del grupo protector de los intermedios **54** aplicando métodos bibliográficos (por ejemplo, un grupo Boc usando TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano a temperaturas entre $0\text{ }^{\circ}C$ y la temperatura ambiente, un grupo Cbz usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd o $Pd(OH)_2$ sobre carbón en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH, EtOAc o mezclas de estos y como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 4.^a Ed., 2006, Wiley N.Y) forma los intermedios **V** (etapa b).

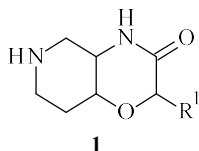
Los compuestos **53** pueden reducirse usando un sistema reductor apropiado tal como $NaBH_4$ en MeOH o hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como platino en tolueno a presión elevada y a temperaturas que varían de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente para dar los intermedios **55** (etapa c).

La función alcohol de los intermedios **55** puede convertirse en un grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, mesilato, tosilato o triflato por métodos ampliamente descritos en la bibliografía para producir los intermedios **56** que pueden aislarse o usarse *in situ* para la siguiente etapa (etapa d).

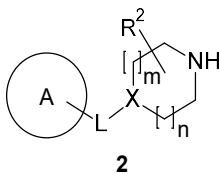
La alquilación de los compuestos **40** con los intermedios **56** usando una base y un sistema de disolventes apropiado tal como NaH en DMF forma los intermedios **V** (etapa e).

En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para fabricar los compuestos de urea de la fórmula (I) descritos en el presente documento, que comprende:

hacer reaccionar una primera amina de la fórmula **1**, en donde R^1 es como se describe en el presente documento, preferiblemente en donde R^1 es hidrógeno,



con una segunda amina **2**, en donde A, L, m, n, X y R^2 son como se describen en el presente documento



en presencia de una base y un reactivo de formación de urea, para formar dicho compuesto de la fórmula (I).

En una realización, se proporciona un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicha base es bicarbonato sódico.

En una realización, se proporciona un proceso de acuerdo con la invención, en donde dicho reactivo de formación de urea se selecciona entre bis(triclorometil) carbonato, fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, (4-nitrofenil)carbonato y 1,1'-carbonildiimidazol, preferiblemente en donde dicho reactivo de formación de urea es bis(triclorometil) carbonato.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrica de acuerdo con uno cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

Actividad inhibidora de MAGL

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de MAGL. Por lo tanto, en un aspecto, la presente proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para inhibir MAGL en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para su uso en un método para inhibir MAGL en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para la preparación de un medicamento para inhibir MAGL en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir MAGL en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

Se elaboró un perfil de actividad inhibidora de MAGL de los compuestos midiendo la actividad enzimática de MAGL siguiendo la hidrólisis de 4-nitrofenilacetato que da como resultado 4-nitrofenol, que absorbe a 405-412 nm (G.G. Muccioli, G. Labar, D. M. Lambert, *Chem. Bio. Chem.* **2008**, 9, 2704-2710). En lo sucesivo, este ensayo se abrevia como "ensayo de 4-NPA".

El ensayo de 4-NPA se llevó a cabo en placas de ensayo de 384 pocillos (negras con fondo transparente, tratadas para superficie no adherente, Corning Ref. 3655) en un volumen total de 40 μ l. Las diluciones de compuesto se prepararon en DMSO al 100 % (VWR Chemicals 23500.297) en una placa de polipropileno en etapas de dilución de factor 3 para dar un intervalo final de concentración en el ensayo de 25 μ M a 1,7 nM. Se añadieron diluciones de compuesto de 1 μ l (DMSO al 100 %) a 19 μ l de MAGL (recombinante de tipo silvestre) en tampón de ensayo (TRIS 50 mM (GIBCO, 15567-027), EDTA 1 mM (Fluka, 03690-100 ml)). Las placas se agitaron durante 1 min a 2000 rpm (Variomag Teleshake) y después se incubaron durante 15 min a TA. Para iniciar la reacción, se añadieron 20 μ l de 4-nitrofenilacetato (Sigma N-8130) en tampón de ensayo con EtOH al 6 %. Las concentraciones finales en el ensayo fueron MAGL 1 nM y 4-nitrofenilacetato 300 μ M. Tras agitar (1 min, 2000 rpm) y 5 min de incubación a TA, se midió la absorbancia a 405 nm durante un primer tiempo (Molecular Devices, SpectraMax Paradigm). Después, se llevó a cabo una segunda medición tras incubar durante 80 min a TA. A partir de las dos mediciones, se calculó la pendiente restando la primera medición de la segunda.

Como alternativa, se elaboró un perfil de actividad inhibidora de MAGL de los compuestos determinando la actividad enzimática siguiendo la hidrólisis del sustrato natural, 2-araquidonoilglicerol, que da como resultado ácido araquidónico, que puede seguirse por espectrometría de masas. En lo sucesivo, este ensayo se abrevia como "ensayo de 2-AG".

La detección por espectrometría de masas en el presente ensayo de 2-AG tiene la ventaja, sobre ensayos ópticos conocidos, de que puede usarse el sustrato enzimático natural, 2-araquidonoilglicerol, en lugar de usar compuestos no relacionados estructuralmente necesarios para las lecturas ópticas (tal como 4-NPA). De esta manera, se obtienen más datos pertinentes para determinar la actividad, se reducen los falsos positivos y generalmente se mejora la calidad de los datos. Además, este ensayo reduce el tiempo de análisis de aproximadamente 10 minutos por muestra con los métodos convencionales a menos de 10 segundos por muestra. Esto permite el uso del presente ensayo de 2-AG en un método para el cribado de alto rendimiento de compuestos para determinar su actividad inhibidora de MAGL.

La expresión "tiempo de análisis", como se usa en el presente documento, se refiere al tiempo

total necesario por muestra para la generación de muestras (es decir, la incubación de la enzima junto con la sustancia de ensayo y el sustrato, e interrupción de la reacción), preparación de muestras (es decir, purificación de la mezcla de reacción) y determinación de la relación de intensidades [ácido araquidónico/ácido d8-araquidónico] por espectrometría de masas.

Este bajo tiempo de análisis se consigue realizando la generación de muestras en paralelo para hasta miles de muestras, seguido de una preparación de muestras en serie muy rápida y determinación en serie de las relaciones de intensidad por espectrometría de masas.

El ensayo de 2-AG se llevó a cabo en placas de 384 pocillos (PP, Greiner n.º de cat 784201) en un volumen total de 20 µl. Las diluciones de compuesto se prepararon en DMSO al 100 % (VWR Chemicals 23500.297) en una placa de polipropileno en etapas de dilución de factor 3 para dar un intervalo final de concentración en el ensayo de 12,5 µM a 0,8 pM. Se añadieron diluciones de compuesto de 0,25 µl (DMSO al 100 %) a 9 µl de MAGL en tampón de ensayo (TRIS 50 mM (GIBCO, 15567-027), EDTA 1 mM (Fluka, 03690-100 ml), Tween al 0,01 % (v/v). Tras agitar, se incubó la placa durante 15 min a TA. Para iniciar la reacción, se añadieron 10 µl de 2-araquidonoilglicerol en tampón de ensayo. Las concentraciones finales en el ensayo fueron MAGL 50 pM y 2-araquidonilglicerol 8 µM. Tras agitar y 30 min de incubación a TA, se interrumpió la reacción mediante la adición de 40 µl de acetonitrilo que contenía una concentración 4 µM de ácido d8-araquidónico. Se trazó la cantidad de ácido araquidónico mediante un sistema SPE en línea (Agilent Rapidfire) acoplado a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (Agilent 6460). Se usó un cartucho C18 SPE (G9205A) en una configuración líquida de acetonitrilo/agua. El espectrómetro de masas se operó en modo de electropulverización negativa siguiendo las transiciones de masa de 303,1 → 259,1 para el ácido araquidónico y de 311,1 → 267,0 para el ácido d8-araquidónico. La actividad de los compuestos se calculó basándose en la proporción de intensidades [ácido araquidónico/ácido d8-araquidónico].

En un aspecto, la presente invención también proporciona un método para determinar la actividad inhibidora de MAGL de un compuesto de ensayo, por ejemplo, de un compuesto de la fórmula (I) descrito en el presente documento, que comprende medir la relación de ácido araquidónico/ácido d8-araquidónico en una solución.

En una realización, dicha medición se realiza por espectrometría de masas.

En una realización, dicho método es un método para cribado de alto rendimiento (HTS).

En una realización, dicho método es un rendimiento para cribado de alto rendimiento y lleva menos de 1 minuto, por ejemplo, menos de 50 segundos, menos de 40 segundos, menos de 30 segundos, menos de 20 segundos, menos de 10 segundos o menos de 5 segundos. En una realización preferida, dicho método lleva entre aproximadamente 1 segundo y aproximadamente 10 segundos, por ejemplo, aproximadamente 1 segundo, aproximadamente 2 segundos,

aproximadamente 3 segundos, aproximadamente 4 segundos, aproximadamente 5 segundos, aproximadamente 6 segundos, aproximadamente 7 segundos, aproximadamente 8 segundos, aproximadamente 9 segundos o aproximadamente 10 segundos.

En una realización preferida, el método para determinar la actividad inhibidora de MAGL de un compuesto de ensayo de acuerdo con la invención, comprende:

- (i) proporcionar una solución de un compuesto de ensayo;
- (ii) añadir la solución de la etapa (i) a una solución de MAGL;
- (iii) agitar la mezcla obtenida en la etapa (ii);
- (iv) incubar la mezcla obtenida en la etapa (iii);
- (v) añadir una solución de 2-araquidonoilglicerol;
- (vi) incubar la mezcla obtenida en la etapa (v);
- (vii) añadir una solución de ácido d8-araquidónico; y
- (viii) determinar la relación de intensidades de ácido araquidónico/ácido d8-araquidónico usando un espectrómetro de masas.

En una realización preferida adicional, el método de la invención es un método para HTS de compuestos de ensayo para determinar su actividad inhibidora de MAGL, que comprende:

- (i) proporcionar soluciones de compuestos de ensayo;
- (ii) añadir las soluciones de la etapa (i) a soluciones de MAGL;
- (iii) agitar las mezclas obtenidas en la etapa (ii);
- (iv) incubar las mezclas obtenidas en la etapa (iii);
- (v) añadir una solución de 2-araquidonoilglicerol a cada mezcla obtenida en la etapa (iv);
- (vi) incubar las mezclas obtenidas en la etapa (v);
- (vii) añadir una solución de ácido d8-araquidónico a cada mezcla obtenida en la etapa (vi); y
- (viii) determinar las relaciones de intensidades de ácido araquidónico/ácido d8-araquidónico usando un espectrómetro de masas;

en donde las etapas (i)-(vii) se realizan en paralelo para todos los compuestos de ensayo y la etapa (viii) se realiza en serie para un compuesto de ensayo después del otro.

Tabla 1

Ejemplo	CI₅₀ MAGL [μM]
41	0,024 ^[a]
63	4,4 ^[b]
65	2,9 ^[b]

Ejemplo	CI₅₀ MAGL [μM]
68	0,018 ^[a]
69	0,008 ^[a]
70	0,012 ^[a]

Ejemplo	Cl ₅₀ MAGL [μM]
71	0,105 ^[a]
78	4,6 ^[a]
80	0,004 ^[a]
82	0,349 ^[a]
83	0,608 ^[a]
84	1,138 ^[a]
85	1,994 ^[b]
86	0,519 ^[b]
106	0,264 ^[a]
107	0,055 ^[a]
125	0,03 ^[a]
126	0,306 ^[a]
127	0,308 ^[a]
128	0,023 ^[a]
129	0,103 ^[a]
130	0,082 ^[a]
131	0,022 ^[a]
132	0,889 ^[a]
133	0,009 ^[a]
134	0,005 ^[a]
135	0,013 ^[a]
136	0,022 ^[a]
137	1,1 ^[a]
143	0,105 ^[a]
144	2,64 ^[a]
145	5,62 ^[a]
146	2,72 ^[a]
147	12,5 ^[a]
148	0,002 ^[a]
149	11,4 ^[a]
150	12,5 ^[a]
151	4,28 ^[a]
152	0,655 ^[a]
153	0,318 ^[a]
154	0,307 ^[a]
155	1,98 ^[a]
156	0,007 ^[a]
157	0,005 ^[a]
158	0,005 ^[a]
159	0,034 ^[a]
160	0,001 ^[a]

Ejemplo	Cl ₅₀ MAGL [μM]
161	0,005 ^[a]
162	0,001 ^[a]
163	0,049 ^[a]
164	0,003 ^[a]
165	0,008 ^[a]
166	0,009 ^[a]
167	0,010 ^[a]
168	0,006 ^[a]
169	0,004 ^[a]
170	0,004 ^[a]
171	0,007 ^[a]
172	0,016 ^[a]
173	0,010 ^[a]
174	0,012 ^[a]
175	0,033 ^[a]
176	0,050 ^[a]
177	0,022 ^[a]
178	0,056 ^[a]
179	0,006 ^[a]
180	0,038 ^[a]
181	0,013 ^[a]
182	0,014 ^[a]
183	0,011 ^[a]
184	0,006 ^[a]
185	0,036 ^[a]
186	0,753 ^[a]
187	0,018 ^[a]
188	0,013 ^[a]
189	0,001 ^[a]
190	0,535 ^[a]
191	0,081 ^[a]
192	0,018 ^[a]
193	0,086 ^[a]
194	0,031 ^[a]
195	0,025 ^[a]
196	0,092 ^[a]
197	0,230 ^[a]
198	0,507 ^[a]
199	0,107 ^[a]
200	0,002 ^[a]
295	0,023 ^[a]

[a]: medido en ensayo de 2-AG; [b]: medido en ensayo de 4-NPA; n/d: no disponible.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) y sus sales o

ésteres farmacéuticamente aceptables como se describen en el presente documento, en donde dichos compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables tienen valores de CI_{50} para la inhibición de MAGL menores de 25 μM , preferentemente, menores de 10 μM , más preferentemente, menores de 5 μM medidos en el ensayo de MAGL como se describe en el presente documento.

En una realización, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables como se describen en el presente documento tienen valores de CI_{50} (inhibición de MAGL) entre 0,000001 μM y 25 μM , los compuestos particulares tienen valores de CI_{50} entre 0,000005 μM y 10 μM , los compuestos particulares adicionales tienen valores de CI_{50} entre 0,00005 μM y 5 μM , medidos en el ensayo de MAGL descrito en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables como se describen en el presente documento, en donde dichos compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables tienen una CI_{50} para MAGL menor de 25 μM , preferentemente, menores de 10 μM , más preferentemente, menor de 5 μM medida e un ensayo que comprende las etapas de:

- a. proporcionar una solución de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de este, en DMSO;
- b. proporcionar una solución de MAGL (recombinante de tipo silvestre) en tampón de ensayo (tris(hidroximetil)aminometano 50 mM; ácido etilendiaminotetraacético 1 mM);
- c. añadir 1 μl de solución de compuesto de la etapa a) a 19 μl de solución de MAGL de la etapa b);
- d. agitar la mezcla durante 1 min a 2000 rpm;
- e. incubar durante 15 min a TA;
- f. añadir 20 μl de una solución de 4-nitrofenilacetato en tampón de ensayo (tris(hidroximetil)aminometano 50 mM; ácido etilendiaminotetraacético 1 mM, EtOH al 6 %);
- g. agitar la mezcla durante 1 min a 2000 rpm;
- h. incubar durante 5 min a TA;
- i. medir la absorbancia de la mezcla a 405 nm una primera vez;
- j. incubar durante 80 min más a TA;
- k. medir la absorbancia de la mezcla a 405 nm una segunda vez;
- l. restar la absorbancia medida en i) de la absorbancia medida en k) y calcular la pendiente de la absorbancia;

en donde:

i) la concentración del compuesto de la fórmula (I) o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de este en el ensayo tras la etapa f) se encuentra en el intervalo de 25 μ M a 1,7 nM;

ii) la concentración de MAGL en el ensayo tras la etapa f) es de 1 nM;

iii) la concentración de 4-nitrofenilacetato en el ensayo tras la etapa f) es de 300 μ M; y

iv) las etapas a) a l) se repiten al menos 3 veces, cada vez con una concentración diferente del compuesto de la fórmula (I) o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de este.

Uso de los compuestos de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de la neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis del cáncer en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

En una realización preferida, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer y/o la enfermedad de Parkinson en un mamífero.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona el uso de

compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer en un mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer y/o la enfermedad de Parkinson en un mamífero.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se

describen en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del cáncer en un mamífero.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión, carcinoma hepatocelular, carcinogénesis de colon, cáncer de ovario, dolor neuropático, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor agudo, dolor crónico y/o espasticidad asociada con dolor en un mamífero.

En una realización preferida, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer y/o la enfermedad de Parkinson en un mamífero.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) como se describen en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple en un mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de la neuroinflamación, enfermedades neurodegenerativas, dolor, cáncer y/o trastornos mentales en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de la neuroinflamación y/o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

En una realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, neurotoxicidad, apoplejía, epilepsia, ansiedad, migraña, depresión y/o dolor en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz

de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer y/o la enfermedad de Parkinson en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

En una realización particularmente preferida, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de la esclerosis múltiple en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento al mamífero.

Composiciones farmacéuticas y administración

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía interna, tal como por vía oral (por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasalmente (por ejemplo, en forma de aerosoles nasales) o rectalmente (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones para inyección).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, tal como adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Son adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Son adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida, glucosa, etc.

Son adyuvantes adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Son adyuvantes adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes,

sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. Estos pueden contener también otras sustancias más terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar en amplios límites y, por supuesto, se adaptará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, sería apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferiblemente 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. Sin embargo, será evidente que puede superarse el límite superior proporcionado en el presente documento cuando se demuestre que está indicado.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes de tipo 2 (tales como, pero sin limitación, retinopatía diabética, neuropatía diabética y nefropatía diabética), arteriopatía coronaria, obesidad y enfermedades inflamatorias subyacentes, inflamación crónica y enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias.

Ejemplos

La invención se entenderá más completamente con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no ha de interpretarse que las reivindicaciones estén limitadas al ámbito de los ejemplos.

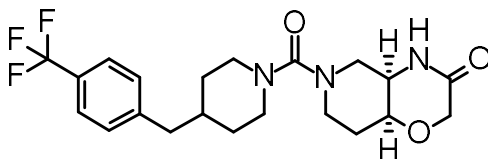
En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, pueden separarse los enantiómeros puros mediante métodos descritos en el presente documento o mediante métodos conocidos por la persona experta en la materia, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral (por ejemplo, SFC quiral) o cristalización.

Todos los ejemplos e intermedios de reacción se prepararon en atmósfera de argón, a menos que se indique lo contrario.

Método A1

Ejemplo 11

rac-(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona



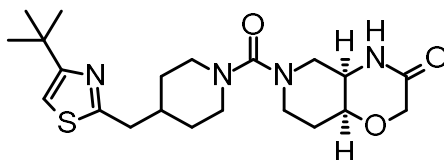
A una solución de 4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carboxilato de

4-nitrofenilo (100 mg, 245 μ mol, BB2) en DMF (1,5 ml) se le añadieron dicloruro de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (45,9 mg, 294 μ mol, ChemBridge Corporation, BB1) y TEA (49,6 mg, 68,3 μ l, 490 μ mol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con H₂O y NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/EtOAc al 0-10 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color blanquecino (0,045 g; 43,2 %). MS (ESI): m/z = 426,4 [M+H]⁺.

Método A2

Ejemplo 3

rac-(4aR,8aS)-6-[4-[(4-terc-butiltiazol-2-il)metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

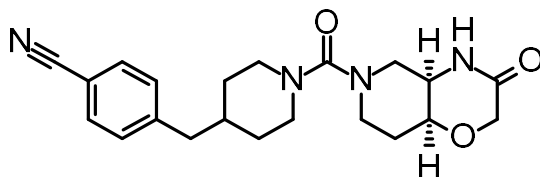


A una suspensión enfriada con hielo de bis(triclorometil) carbonato (45,3 mg, 153 μ mol, NR CAS 32315-10-9) y NaHCO₃ (73,3 mg, 873 μ mol) en DCM (2 ml) se le añadió en una porción clorhidrato de 4-terc-butil-2-(4-piperidilmetil)tiazol (60 mg, 218 μ mol, Enamina Ltd) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó en DCM (1 ml) y se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de diclorhidrato de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (50 mg, 218 μ mol, ChemBridge Corporation, BB1) y DIPEA (152 μ l, 870 μ mol) en DCM (1 ml). La suspensión se agitó a TA durante 19 h para convertirse en una solución. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y DCM y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 4 g usando un sistema MPLC eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto deseado en forma de una espuma incolora (0,039 g; 42,5 %). MS (ESI): m/z = 421,2 [M+H]⁺.

Método A3

Ejemplo 34

(+)- o (-)-4-[[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]-4-piperidil]metil]benzonitrilo

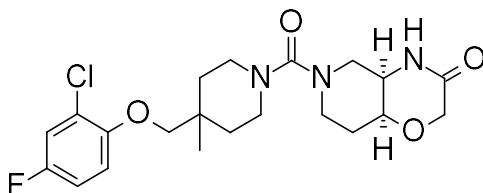


A una solución enfriada con hielo de bis(triclorometil) carbonato (39,9 mg, 134 μmol , NR CAS 32315-10-9) en DCM se le añadieron NaHCO_3 (64,5 mg, 768 μmol) y (+)-cis-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (30 mg, 192 μmol , BB1a) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. A la suspensión se le añadieron 4-(piperidin-4-ilmetil)benzonitrilo (38,5 mg, 192 μmol , NR CAS 333987-57-8) y DIPEA (99,3 mg, 134 μl , 768 μmol). La suspensión se agitó a TA durante 4,5 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y DCM y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 4 g usando un sistema MPLC eluyendo con un gradiente de DCM:MeOH (100:0 a 90:10) para formar el compuesto deseado en forma de una goma incolora (0,023 g; 31,3 %). MS (ESI): m/z = 383,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Método A4

Ejemplo 79

(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

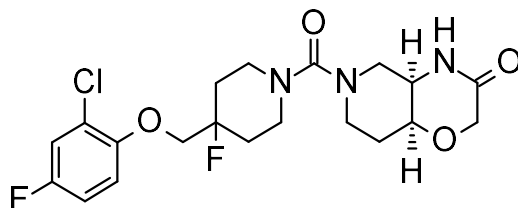


A una solución de (4aR,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (25 mg, 77,8 μmol , BB7a) en NMP (1 ml) se le añadieron DIPEA (25,1 mg, 34 μl , 195 μmol) y 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-metilpiperidina; sal clorhidrato (19,5 mg, 66,1 μmol , BB12). El vial de reacción se agitó a 140 °C durante 45 min. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir 23,2 mg del producto deseado. MS (ESI): m/z = 440,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Método A5

Ejemplo 64

(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

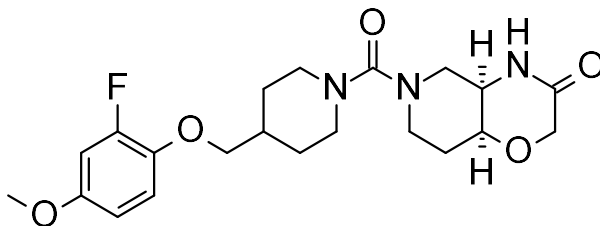


Un vial para microondas se secó con una pistola de calor y se cargó con bis(triclorometil) carbonato (26,6 mg, 89,6 μmol) y bicarbonato sódico (32,3 mg, 384 μmol). El matraz se puso en atmósfera de argón y se añadió DCM (1 ml) para dar una suspensión. La suspensión se enfrió con un baño de hielo y se añadió 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-fluoropiperidina; sal clorhidrato (36,1 mg, 121 μmol , BB15). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y a TA durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadieron DCM (500 μl) y DIPEA (49,7 mg, 67,1 μl , 384 μmol) seguido de (4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (21,1 mg, 47,5 μmol , BB1a). La suspensión de color blanquecino resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se vertió en agua. Se añadió DCM y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite de color amarillo (58 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21,1 mg, rendimiento del 37,1 %). MS (ESI): $m/z = 444,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Método A6

Ejemplo 39

(4aR,8aS)-6-[4-[(2-fluoro-4-metoxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona



A una solución de 2-fluoro-4-metoxifenol (16,5 mg, 13 μl , 116 μmol), (4aR,8aS)-6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (34,5 mg, 116 μmol , BB16) y trifetilfosfina (33,5 mg, 128 μmol) en DCM (580 μl) se le añadió gota a gota DIAD (25,8 mg, 24,8 μl , 128 μmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaOH ac. 1 M. Las fases se separaron y la fase acuosa

se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar un aceite de color rojo (99 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó para proporcionar el compuesto deseado (20 mg, rendimiento del 40,9 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $m/z = 422,3$ $[M+H]^+$.

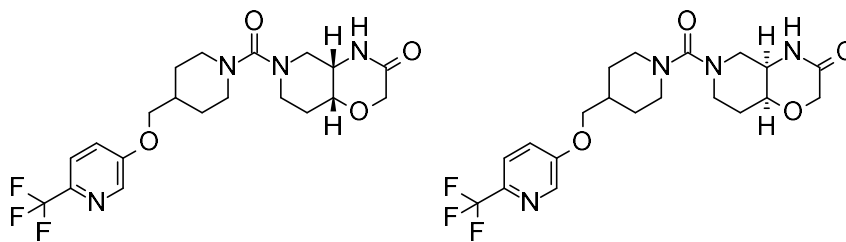
Método A7

Ejemplos 42 y 43

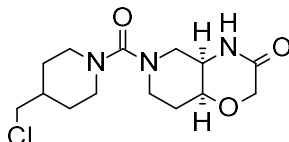
(4aS,8aR)-6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Ejemplo 42)

y

(4aR,8aS)-6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Ejemplo 43)

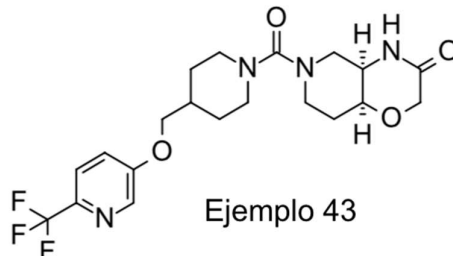
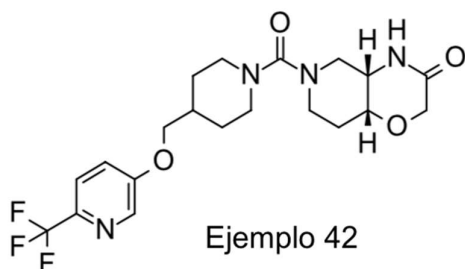


Etapa a) *rac*-(4aR,8aS)-6-(4-(clorometil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



A una solución de *rac*-(4aR,8aS)-6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (80 mg, 269 μmol , BB16) en DMF seca (2 ml) se le añadieron DIPEA (52,2 mg, 70,5 μl , 404 μmol), DMAP (1,64 mg, 13,5 μmol) y cloruro de metansulfonilo (46,2 mg, 404 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 4,4-difluoropiperidina; sal clorhidrato (84,8 mg, 538 μmol), DIPEA (139 mg, 188 μl , 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la reacción se agitó a 70 °C durante 14 h. La reacción en bruto se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título en forma de un producto secundario (35 mg). MS (ESI): $m/z = 315,1$ $[M+H]^+$.

Etapa b) (4aS,8aR)-6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Ejemplo 42) y (4aR,8aS)-6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Ejemplo 43)

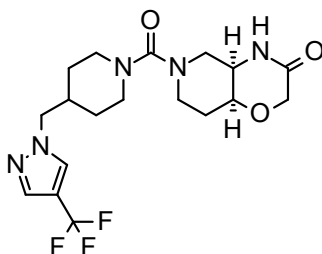


A una solución de rac-(4aR,8aS)-6-(4-(clorometil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (70 mg, 222 μmol) en DMF seca (1 ml) se le añadieron 6-(trifluorometil)piridin-3-ol (54,2 mg, 332 μmol) y Cs_2CO_3 (108 mg, 332 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 18 h. Los materiales insolubles se retiraron por filtración sobre Celite, el filtrado se concentró a sequedad, el residuo en bruto se purificó y los enantiómeros se separaron por SFC quiral para producir el Ejemplo 42 (33,8 mg) y el Ejemplo 43 (32,5 mg). MS (ESI): m/z = 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ para ambos ejemplos.

Método A8

Ejemplo 26

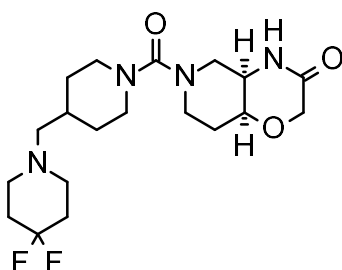
(4aS,8aR)-6-(4-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



A una solución de rac-(4aR,8aS)-6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (75 mg, 252 μmol , BB16) en DMF seca (2 ml) se le añadieron DIPEA (39,1 mg, 52,9 μl , 303 μmol), DMAP (3,08 mg, 25,2 μmol) y cloruro de metansulfonilo (30,3 mg, 265 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (68,6 mg, 504 μmol) y K_2CO_3 (87,1 mg, 631 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. Los materiales insolubles se retiraron por filtración sobre Celite, el filtrado se concentró a sequedad al vacío y el residuo en bruto se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida con una mezcla eluyente de DCM y MeOH (del 0 % al 10 %), para producir 90 mg del producto deseado en forma de un racemato. Este se sometió a separación por SFC quiral para producir el Ejemplo 26 (25 mg) en forma de un aceite incoloro y el enantiómero (31 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): m/z = 416,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Método A9**Ejemplo 37**

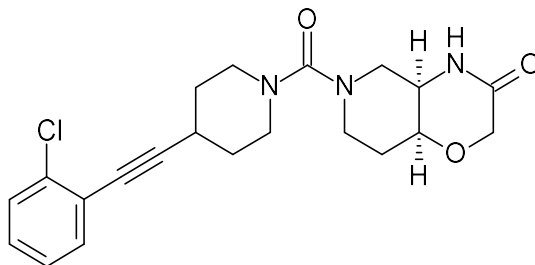
(4aR,8aS)-6-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



A una solución de (4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (40 mg, 256 μmol , BB1a) en DMF seca (2 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron DIPEA (39,7 mg, 53,7 μl , 307 μmol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (61,9 mg, 307 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. El control por LCMS mostró la formación del carbamato intermedio. Se añadieron DIPEA (116 mg, 157 μl , 896 μmol) y 4,4-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidina; sal diclorhidrato (89,5 mg, 307 μmol , BB17) y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se agitó a 100 °C durante 14 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo en bruto se sometió directamente a purificación por SFC para producir el compuesto deseado (9,5 mg) en forma de un aceite de color naranja claro. MS (ESI): m/z = 401,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Método A10**Ejemplo 125**

(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-clorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona



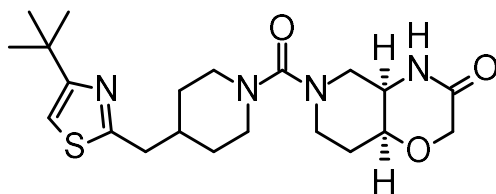
En un tubo cerrado herméticamente, 4-[2-(2-clorofenil)etnil]piperidina (BB18, 0,02 g, 0,078 mmol) y 4-nitrofenilo (4aR,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-carboxilato (BB7a, 0,025 g, 0,078 mmol) se mezclaron en ACN (0,6 ml). Después, se añadió base de Huenig (0,041 ml, 0,234

mmol), seguido de DMAP (0,005 g, 0,039 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante una noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,013 g, 41 %) en forma de un sólido incoloro. MS (ESI): $m/z = 402,2$ $[M+H]^+$.

Método B1

Ejemplo 1

(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(terc-butil)thiazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

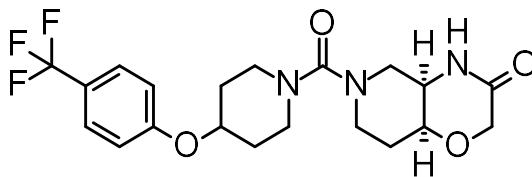


Los enantiómeros del Ejemplo 3 se separaron por HPLC preparativa quiral (columna Chiralcel OD) usando una mezcla isocrática de EtOH (que contenía 0,05 % de NH_4OAc):n-heptano (20:80). Las fracciones se evaporaron para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (0,012 g; 34,3 %). MS (ESI): $m/z = 421,2$ $[M+H]^+$.

Método B2

Ejemplo 12

(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

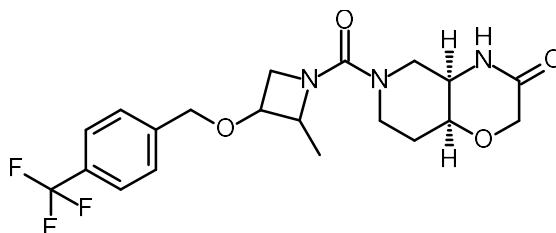


Los enantiómeros del Ejemplo 13 se separaron usando HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak AD) usando una mezcla isocrática de EtOH (que contenía 0,05 % de NH_4OAc):n-heptano (40:60). Las fracciones se evaporaron para producir el compuesto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (0,013 g; 28,4 %). MS (ESI): $m/z = 428,2$ $[M+H]^+$.

Método B3

Ejemplos 103, 104 y 105

(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (Isómero A+B, Isómero C, Isómero D)

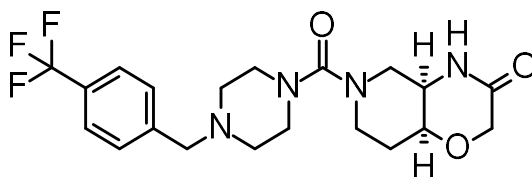


Los estereoisómeros del Ejemplo 117 se separaron por HPLC preparativa quiral (columna Reprosil Chiral NR) usando una mezcla isocrática de EtOH (que contenía 0,05 % de NH₄OAc):n-heptano (40:60) para proporcionar los Ejemplos 103 y 104 en forma de isómeros individuales y el Ejemplo 105 en forma de una mezcla de dos estereoisómeros. Las fracciones se evaporaron para proporcionar los compuestos deseados en forma de sólidos incoloros.

Método C

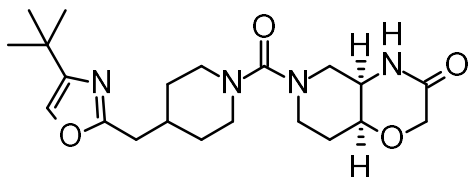
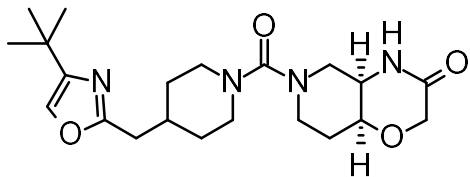
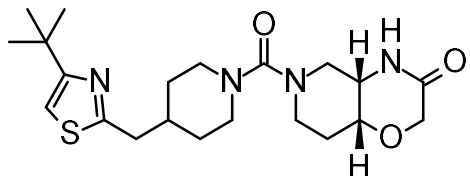
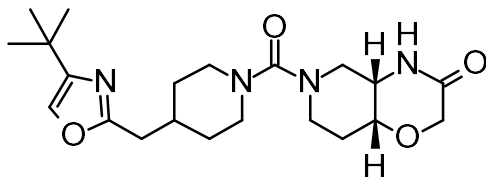
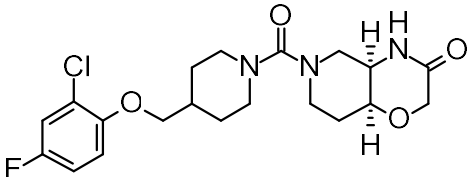
Ejemplo 21

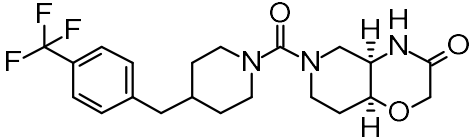
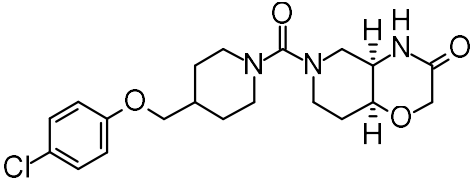
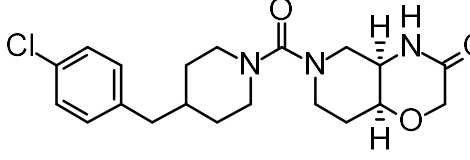
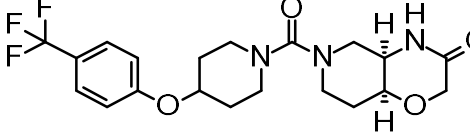
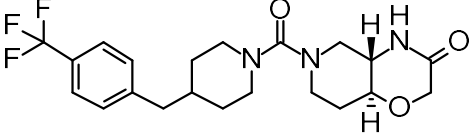
rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

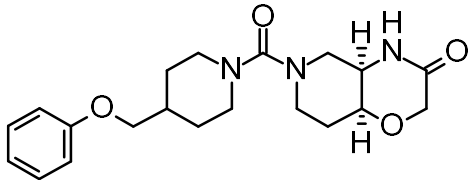
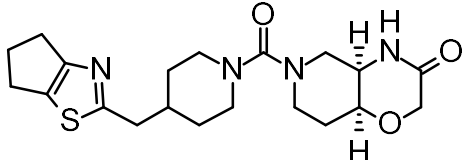
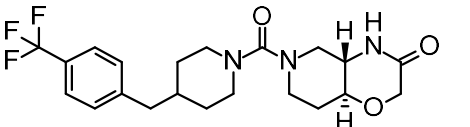
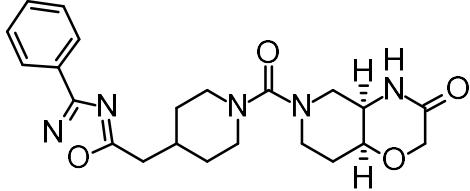
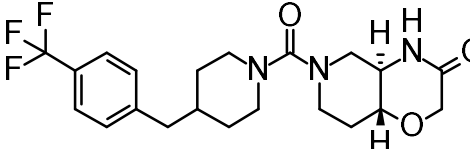


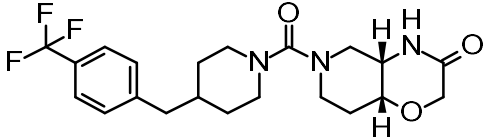
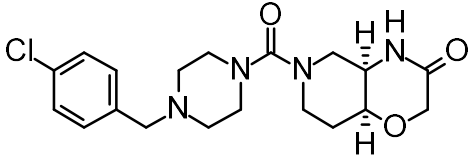
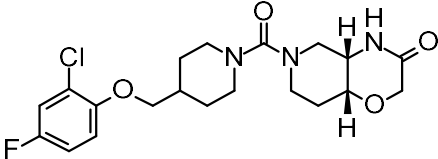
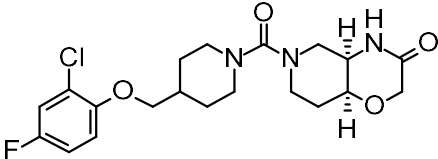
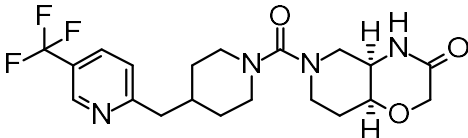
Una mezcla de rac-cis-6-(piperazin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (35 mg, 130 μmol, BB3), 4-(trifluorometil)benzaldehído (22,7 mg, 17,4 μl, 130 μmol) y triacetoxiborohidruro sódico (27,6 mg, 130 μmol) en DCM (1 ml) se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 14,4 %). MS (ESI): m/z = 427,4 [M+H]⁺.

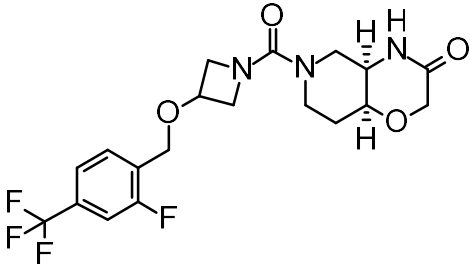
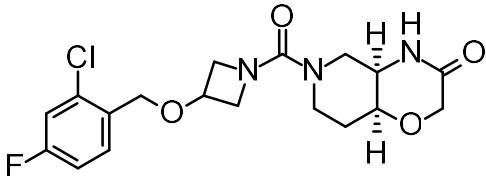
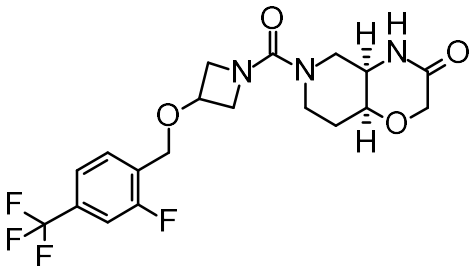
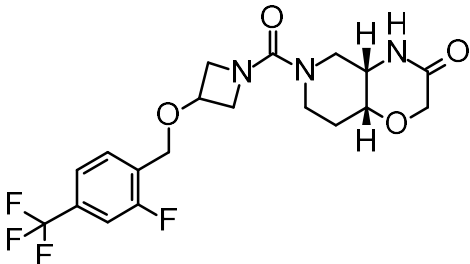
A menos que se indique lo contrario, los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de diclorhidrato de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (ChemBridge Corporation) y los componentes básicos adecuados de forma análoga a los métodos de reacción descritos en el presente documento.

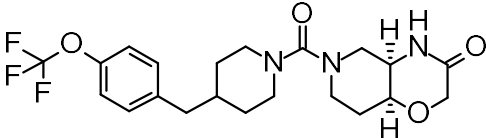
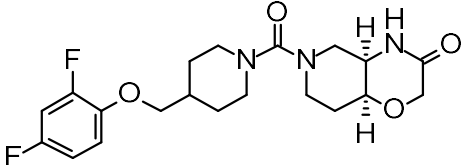
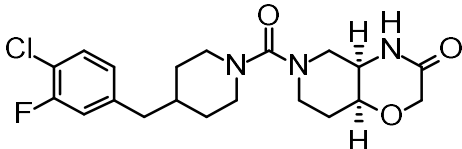
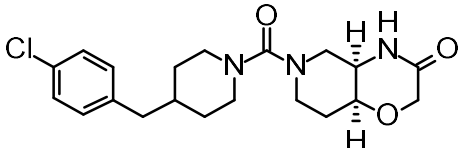
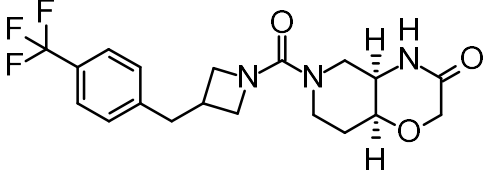
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
2	(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(terc-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 4	405,3 [M+H] ⁺	B1
4	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-(terc-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Proveedor del componente básico: BCH Research (UK) y BB1	405,4 [M+H] ⁺	A2
5	(-)-(4aS,8aR)-6-(4-((4-(terc-butil)tiazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 3	421,2 [M+H] ⁺	B1
6	(-)-(4aS,8aR)-6-(4-((4-(terc-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 4	405,3 [M+H] ⁺	B1
7	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Proveedor del componente básico: UkrOrgSyntez Ltd. y BB1	426,2 [M+H] ⁺	A2

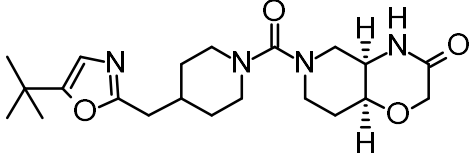
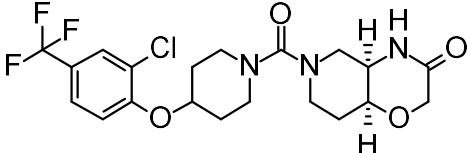
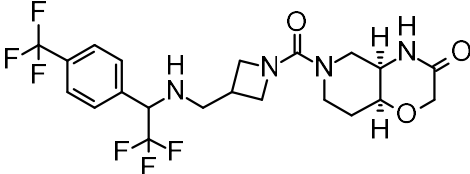
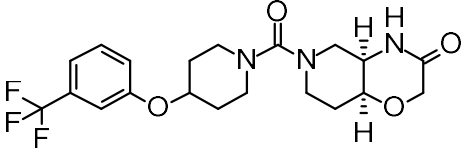
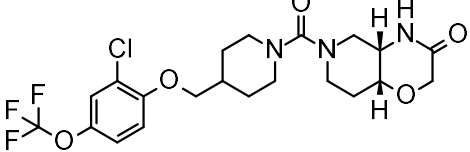
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
8	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	Ejemplo 11	426,4 [M+H] ⁺	B1
9	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((4-clorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	4-[(4-clorofenoxi)metil]piperidina (NR CAS 63608-33-3) y BB1	408,3 [M+H] ⁺	A2
10	rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	clorhidrato de 4-(4-cloro-bencil)-piperidina (NR CAS 36938-76-8) y BB1	392,2 [M+H] ⁺	A2
13	rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	clorhidrato de 4-(4-(trifluorometilfenoxi) piperidina (NR CAS 28033-37-6) y BB1	428,2 [M+H] ⁺	A2
14	(+)-(4aS,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 17	426,3 [M+H] ⁺	B1

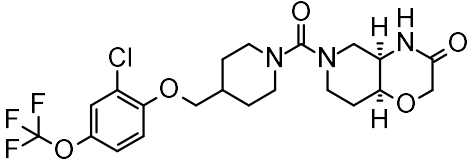
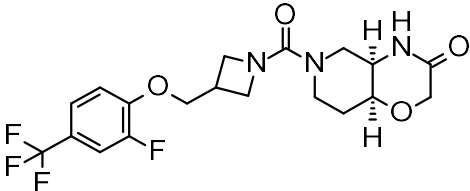
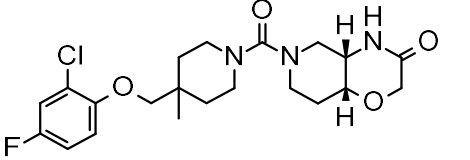
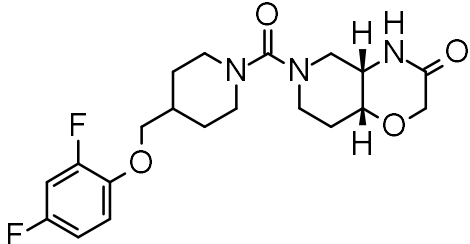
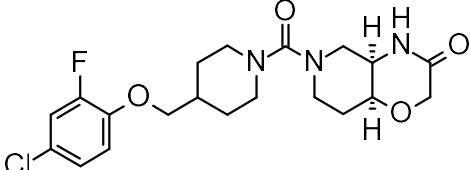
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
15	rac-(4aR,8aS)-6-[4-(fenoximetil)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB4 y BB1	374,4 [M+H] ⁺	A1
16	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Grupo FCH y BB1	405,2 [M+H] ⁺	A2
17	rac-(4aS,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	4-(4-trifluorometil bencil) piperidina HCl (NR CAS 192990-03-7) y BB6	426,3 [M+H] ⁺	A2
18	rac-(4aR,8aS)-6-(4-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	3-fenil-5- (piperidin-4- ilmetil)-1,2,4- oxadiazol (NR CAS 1239730- 22-3) y BB1	426,3 [M+H] ⁺	A2
19	(-)-(4aR,8aR)-6-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 17	426,4 [M+H] ⁺	B1

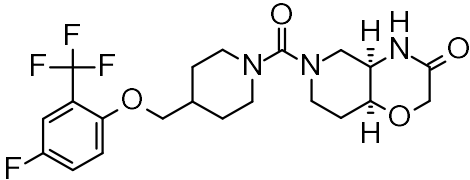
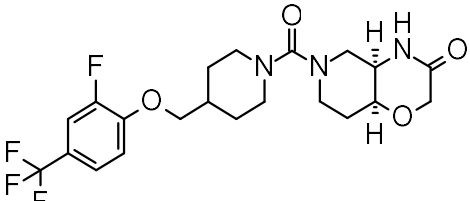
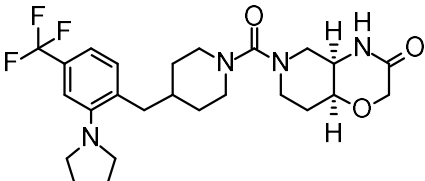
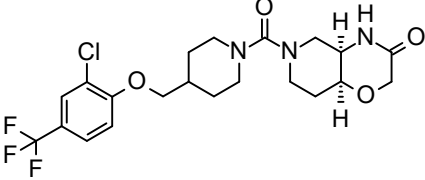
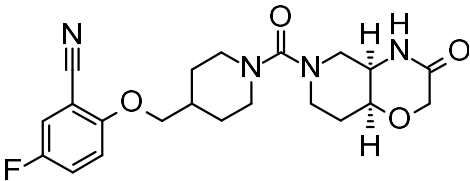
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
20	(-)-(4aS,8aR)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	Ejemplo 11	426,4 [M+H] ⁺	B1
22	rac-(4aR,8aS)-6-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	1-(4-clorobencil)-piperazina (NR CAS 23145-88-2) y BB1	393,2 [M+H] ⁺	A2
23	(-)-(4aS,8aR)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 7	426,2 [M+H] ⁺	B1
24	(+)-(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 7	426,2 [M+H] ⁺	B1
25	rac-(4aR,8aS)-6-[4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB5 y BB1	427,2 [M+H] ⁺	A2

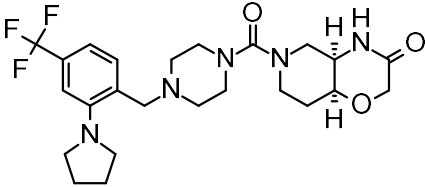
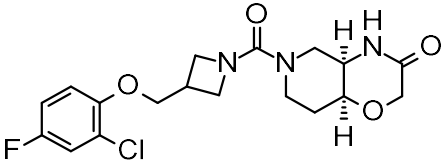
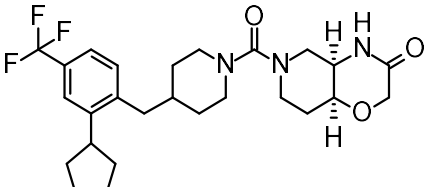
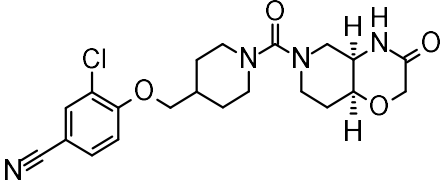
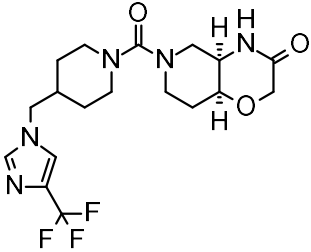
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
27	rac-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Proveedor del componente básico: HDH Pharma, Inc. y BB1	432,2 [M+H] ⁺	A2
28	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Proveedor del componente básico: ZereneX Molecular Limited y BB1a	398,1 [M+H] ⁺	A2
29	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 27	432,2 [M+H] ⁺	B1
30	(+)- o (-)-(4aS,8aR)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 27	432,2 [M+H] ⁺	B1

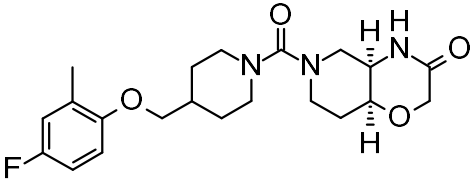
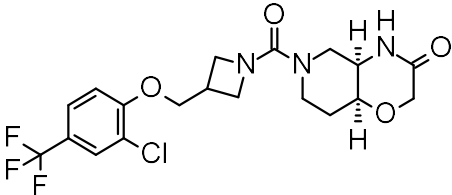
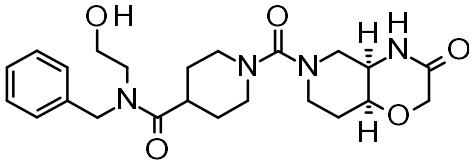
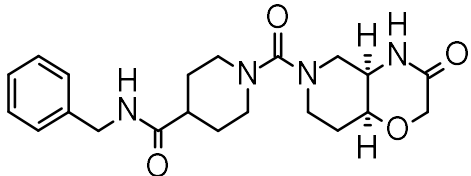
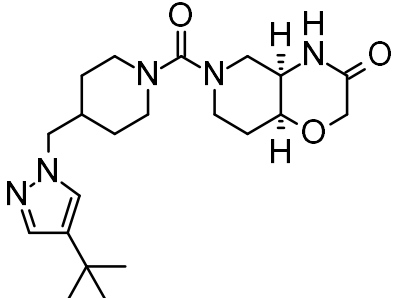
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
31	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	4-[4-(trifluorometoxi)bencil]piperidina (NR CAS 681482-50-8) y BB1a	442,2 [M+H] ⁺	A2
32	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-((2,4-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	4-((2,4-difluorofenoxi)metil)piperidina HCl NR CAS 614731-39-4 y BB1a	410,2 [M+H] ⁺	A5
33	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Componente básico preparado como se describe en WO2013/179024 y BB1a	410,2 [M+H] ⁺	A2
35	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	clorhidrato de 4-(4-cloro-bencil)-piperidina (NR CAS 36938-76-8) y BB1a	392,2 [M+H] ⁺	A2
36	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]azetidina (NR CAS 937614-88-5) y BB1a	398,3 [M+H] ⁺	A1

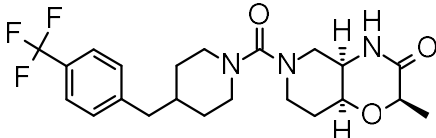
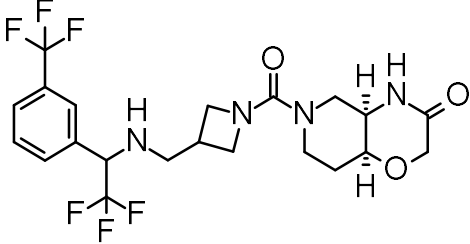
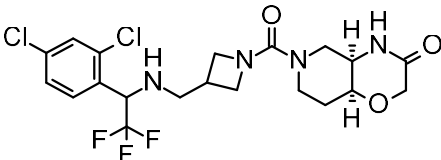
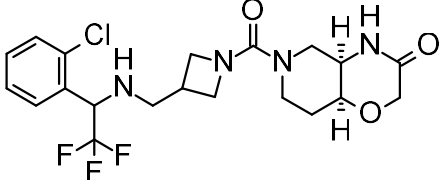
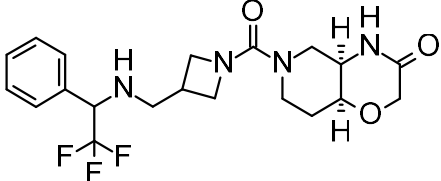
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
38	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-((5-(terc-butil)oxazol-2-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB8 y BB1a	405,3 [M+H] ⁺	A2
40	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB9 y BB1a	462,1 [M+H] ⁺	A2
41	(4aR,8aS)-6-[3-[[[2,2,2-trifluoro-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino]metil]azetidin-1-carbonil]hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB19 y BB1a	495,18 [M+H] ⁺	A3
44	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	4-(3-(trifluorometil)fenoxi)piperidina (NR CAS 337912-66-0) y BB1a	428,2 [M+H] ⁺	A3
45	(4aS,8aR)-6-[4-[[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenol (CAS: 35852-58-5) y BB1b	492,2 [M+H] ⁺	A6

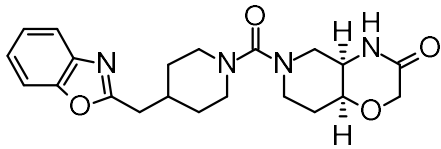
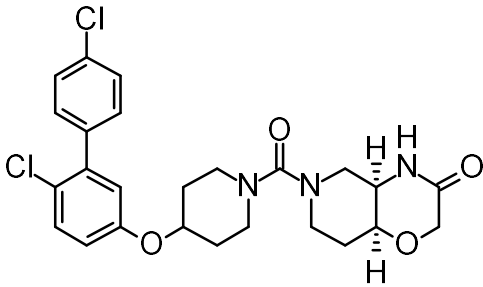
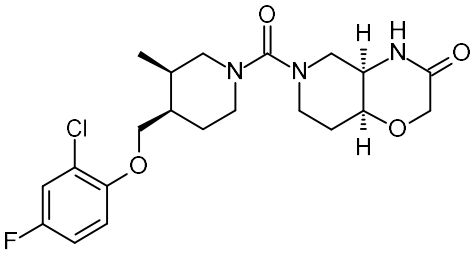
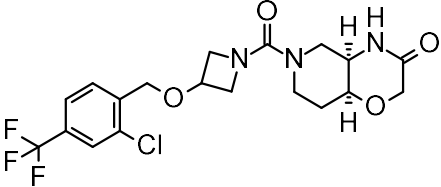
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
46	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenol (NR CAS: 35852-58-5) y BB1a	492,2 [M+H] ⁺	A6
47	(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB20 y BB1a	432,2 [M+H] ⁺	A5
48	(4aS,8aR)-6-[4-[[2-cloro-4-fluorofenoxi]metil]-4-metilpiperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB12 y BB7b	440,2 [M+H] ⁺	A4 (1:1 de ACN: iPrOH)
49	(4aS,8aR)-6-(4-((2,4-difluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	clorhidrato de 4-[(2,4-difluorofenoxi)metil]piperidina (NR CAS: 614731-39-4) y BB7b	410,2 [M+H] ⁺	A4
50	(4aR,8aS)-6-(4-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	4-cloro-2-fluorofenil 4-piperidinilmetil éter; sal clorhidrato (CAS: 946680-87-1) y BB7A	426,2 [M+H] ⁺	A4 (calentamiento con microondas)

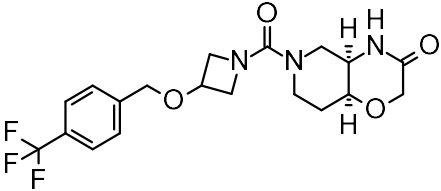
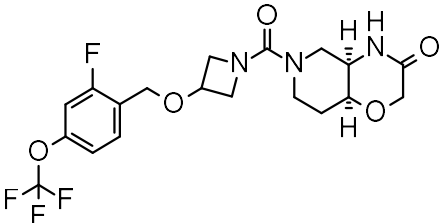
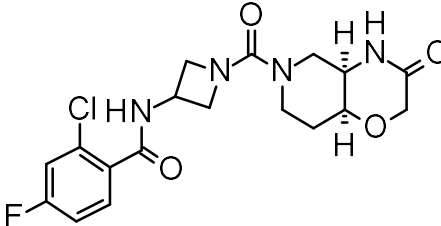
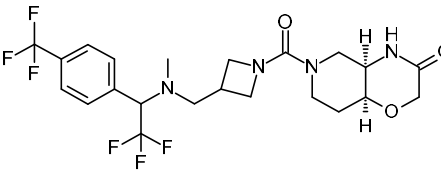
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
51	(4aR,8aS)-6-(4-((4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB21 y BB7a	460,2 [M+H] ⁺	A4
52	(4aR,8aS)-6-(4-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB22 y BB7a	460,2 [M+H] ⁺	A4
53	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB91 y BB1a	495,3 [M+H] ⁺	A3
54	(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB23 y BB1a	476,3 [M+H] ⁺	A5
55	5-fluoro-2-((1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo 	BB24 y BB1a	417,2 [M+H] ⁺	A5

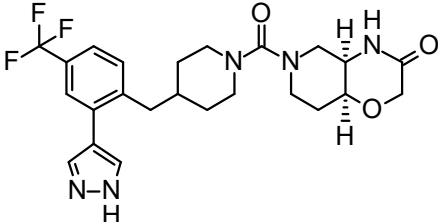
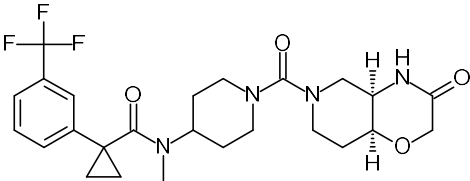
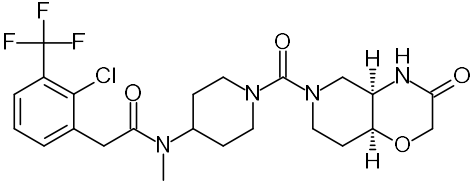
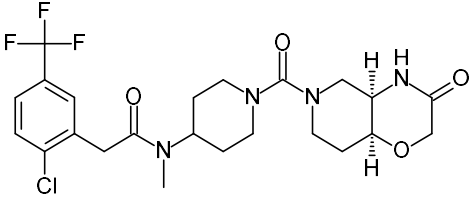
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
56	(4aR,8aS)-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	1-[[2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenil] metil]piperazina (sintetizada de acuerdo con WO2015/179559) y BB1a	496,26 [M+H] ⁺	A3
57	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB25 y BB1a	398,2 [M+H] ⁺	A5
58	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-[4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB10 y BB1a	494,3 [M+H] ⁺	A3
59	(4aR,8aS)-3-cloro-4-((1-(3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo 	BB26 y BB1a	433,2 [M+H] ⁺	A5
60	(4aR,8aS)-6-(4-((4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB27 y BB1a	416,3 [M+H] ⁺	A9

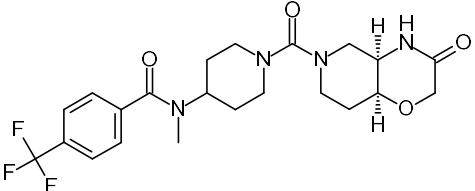
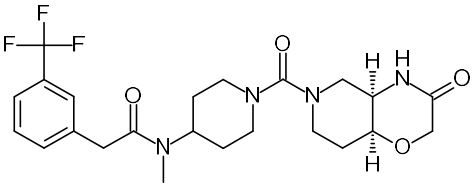
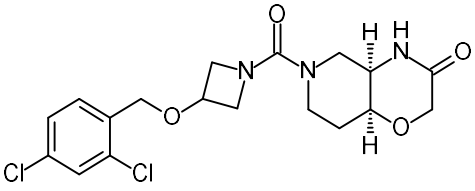
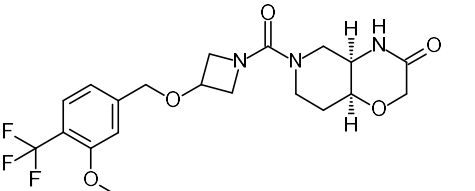
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
61	(4aR,8aS)-6-(4-((4-fluoro-2-metilfenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB28 y BB1a	406,3 [M+H] ⁺	A5
62	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB29 y BB1a	448,2 [M+H] ⁺	A5
63	N-bencil-N-(2-hidroxietyl)-1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil)piperidin-4-carboxamida 	BB30 y BB1a	445,24 [M+H] ⁺	A3
65	N-bencil-1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil)piperidin-4-carboxamida 	BB31 y BB1a	401,22 [M+H] ⁺	A3
66	(4aR,8aS)-6-(4-((4-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB32 y BB1a	404,3 [M+H] ⁺	A9 (purificado por RP-HPLC)

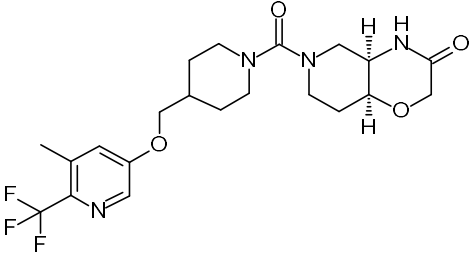
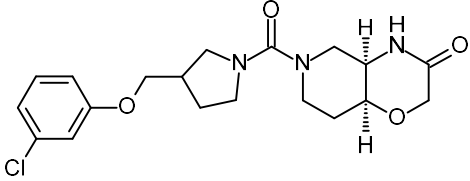
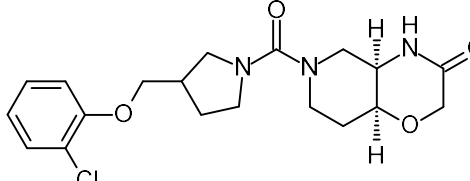
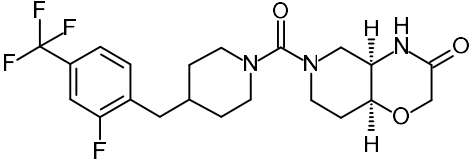
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
67	(2R,4aR,8aS)-2-metil-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	4-(4-trifluorometil bencil)piperidina HCl (NR CAS 192990-03-7) y BB33	440,3 [M+H] ⁺	A3
68	(4aR,8aS)-6-(3-(((2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB34 y BB1a	495,18 [M+H] ⁺	A3
69	(4aR,8aS)-6-(3-(((1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB35 y BB1a	495,11 [M+H] ⁺	A3 seguido de RP-HPLC
70	(4aR,8aS)-6-(3-(((1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB35 y BB1a	461,16 [M+H] ⁺	A3 seguido de RP-HPLC
71	(4aR,8aS)-6-(3-(((2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino)metil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB35 y BB1a	427,2 [M+H] ⁺	A3 seguido de RP-HPLC

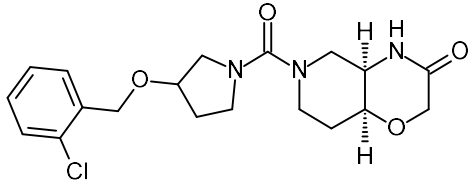
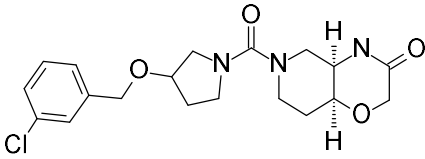
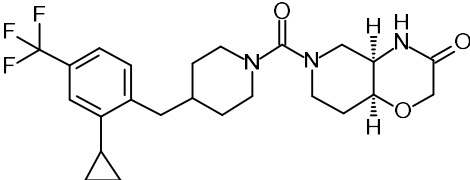
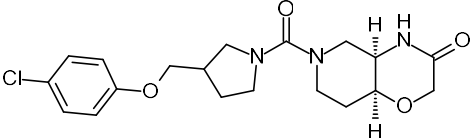
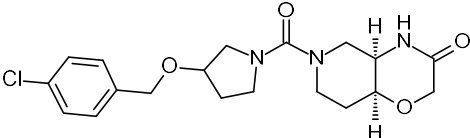
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
72	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB11 y BB7a	399,2 [M+H] ⁺	A1
73	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-((4',6-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)oxi)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB13 y BB7a	504,1 [M+H] ⁺	A1
74	(4aR,8aS)-6- <i>cis</i> -4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB36 y BB1a	440,1 [M+H] ⁺	A3
75	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)encil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB7a y BB37	448,2 [M+H] ⁺	A4 (disolvente ACN en lugar de NMP)

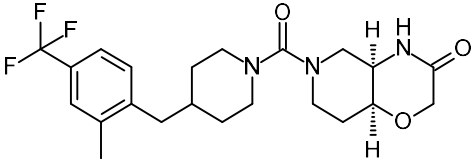
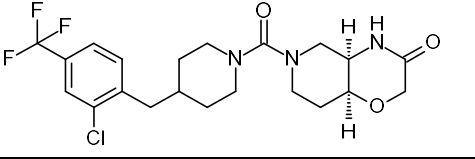
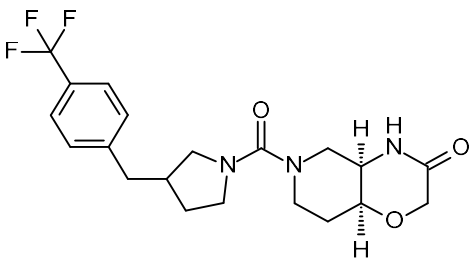
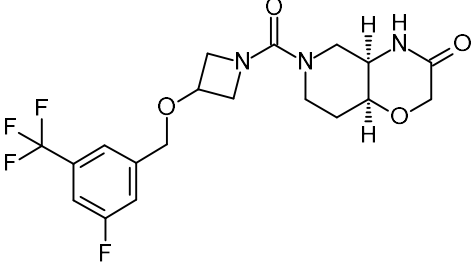
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
76	(4aR,8aS)-6-(3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB7a y BB38	414,2 [M+H] ⁺	A4 (disolvente ACN en lugar de NMP)
77	(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB7a y BB39	448,2 [M+H] ⁺	A4 (disolvente ACN en lugar de NMP)
78	2-cloro-4-fluoro-N-(1-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil)azetidín-3-il)benzamida 	BB7a y BB40	411,2 [M+H] ⁺	A4 (disolvente ACN no NMP)
80	(4aR,8aS)-6-(3-((metil(2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB41 y BB1a	509,2 [M+H] ⁺	A3

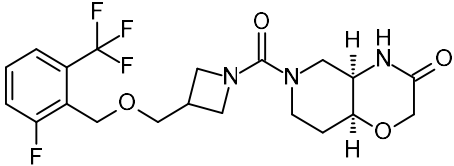
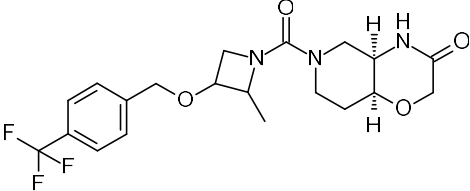
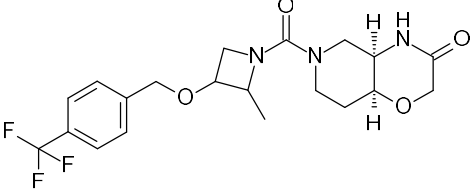
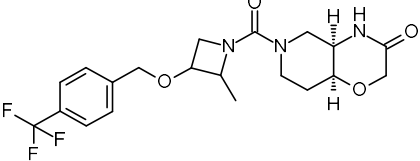
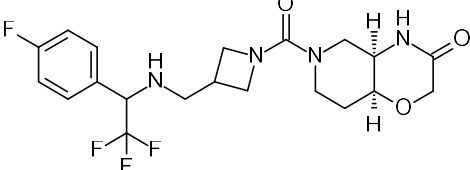
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
81	(+)- o (-)-(4aR,8aS)-6-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB14 y BB7a	492,2 [M+H] ⁺	A1
82	N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]-N-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropan-1-carboxamida 	BB42 y BB1a	509,2 [M+H] ⁺	A3
83	N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]-2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-metilacetamida 	BB43 y BB1a	517,18 [M+H] ⁺	A3
84	N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-metilacetamida 	BB44 y BB1a	517,18 [M+H] ⁺	A3

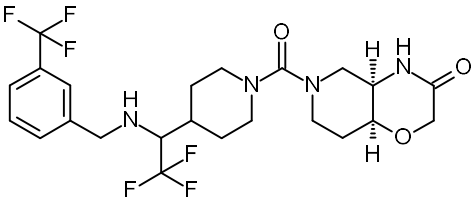
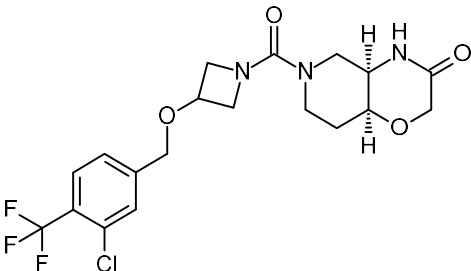
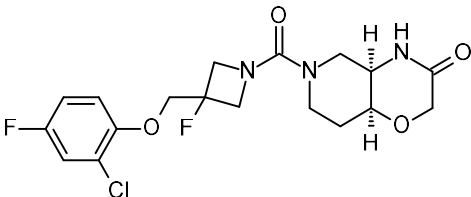
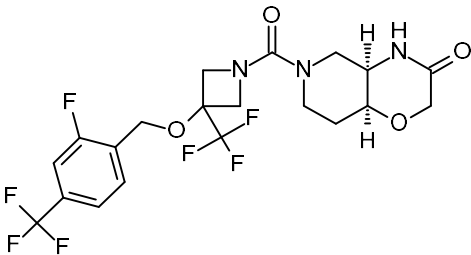
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
85	N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]-N-metil-4-(trifluorometil)benzamida 	clorhidrato de N-metil-N-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida (NR CAS 1580795-67-0) y BB1a	469,20 [M+H] ⁺	A3
86	N-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida 	BB94 y BB1a	483,22 [M+H] ⁺	A3
87	(4aR,8aS)-6-[3-[(2,4-diclorofenil)metoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB88 y BB1a	414,3 [M+H] ⁺	A5
88	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB45 y BB1a	444,3 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

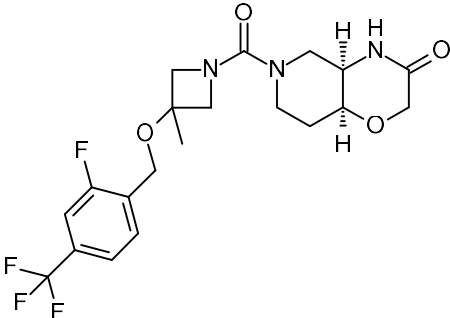
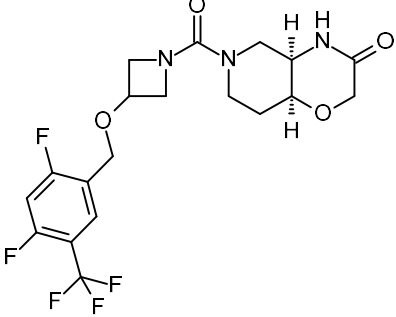
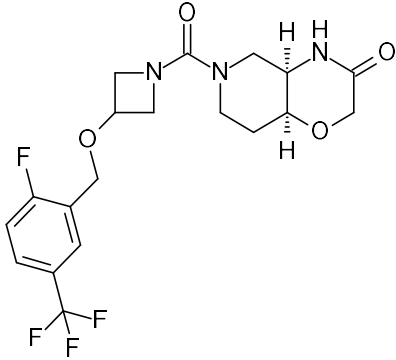
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
89	(4aR,8aS)-6-[4-[[5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]oximetil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB46 y BB1a	457,2 [M+H] ⁺	A3
90	(4aR,8aS)-6-[3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidina (NR CAS 914299-54-0) y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
91	(4aR,8aS)-6-[3-[(2-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB47 y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
92	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB48 y BB1a	444,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

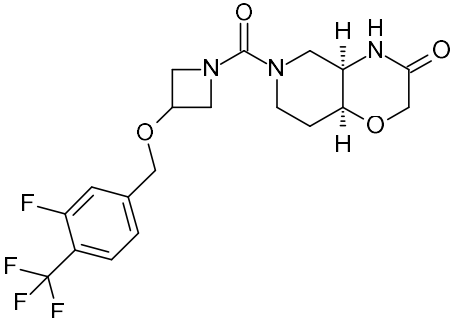
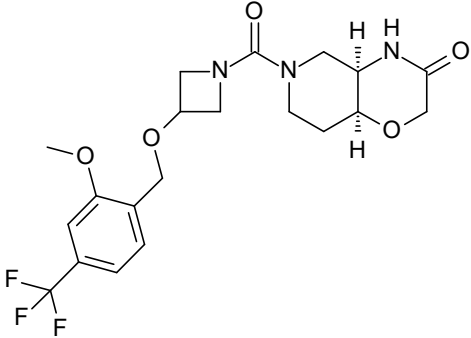
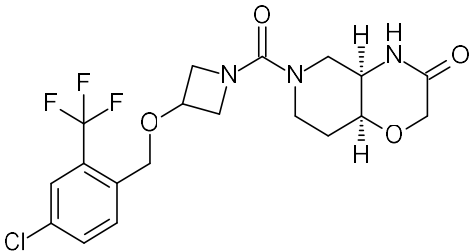
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
93	(4aR,8aS)-6-[3-[(2-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB49 y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
94	(4aR,8aS)-6-[3-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB50 y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
95	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB51 y BB1a	466,23 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
96	(4aR,8aS)-6-[3-[(4-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB52 y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
97	(4aR,8aS)-6-[3-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB53 y BB1a	394,15 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

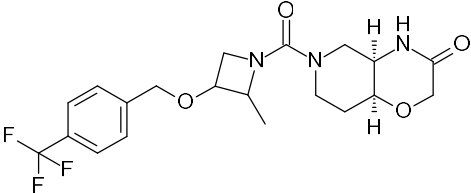
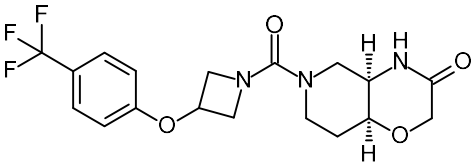
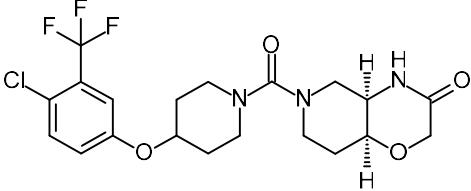
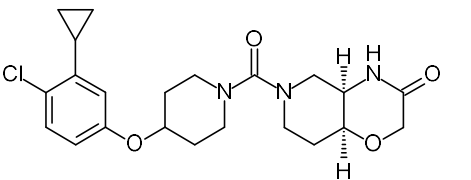
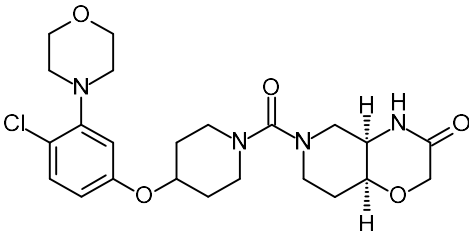
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
98	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB54 y BB1a	440,4 [M+H] ⁺	A3
99	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB55 y BB1a	460,16 [M+H] ⁺	A3
100	(4aR,8aS)-6-[3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	Sal clorhidrato de 3-(4-trifluorometilbenci l) pirrolidina (NR CAS: 957988-84-4) y BB1a	412,19 [M+H] ⁺	A3
101	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB56 y BB1a	432,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

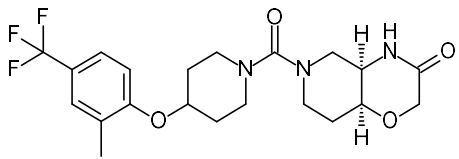
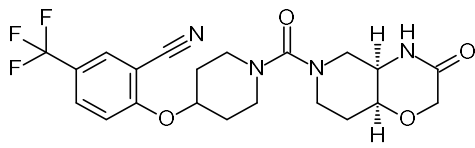
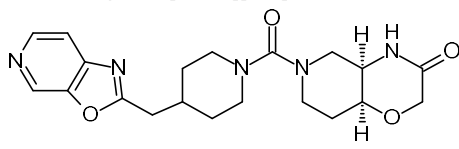
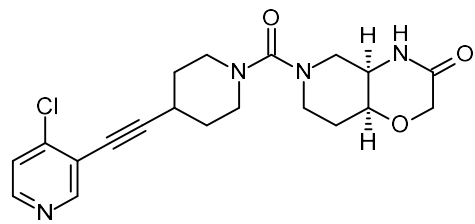
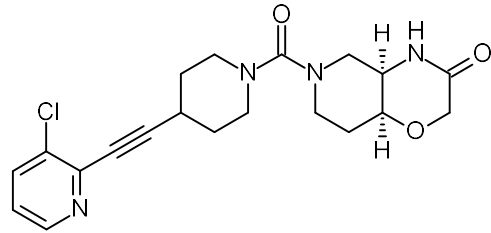
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
102	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metoximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB1a y BB57	446,3 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
103	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (Isómero D) 	Ejemplo 117	428,19 [M+H] ⁺	B3
104	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (Isómero C) 	Ejemplo 117	428,19 [M+H] ⁺	B3
105	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (Isómeros A y D) 	Ejemplo 117	428,19 [M+H] ⁺	B3
106	(4aR,8aS)-6-[3-[[[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]amino]metil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB58 y BB1a	445,19 [M+H] ⁺	A3

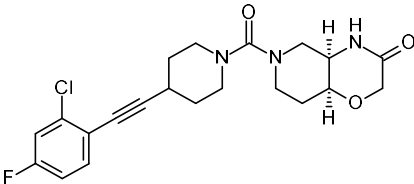
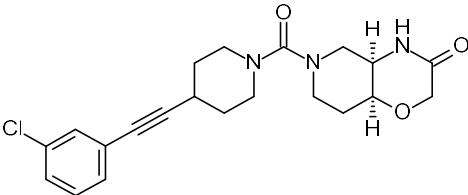
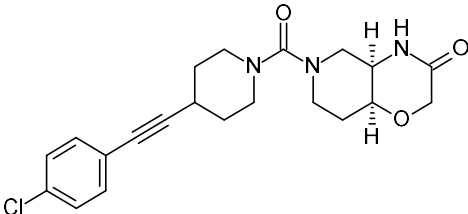
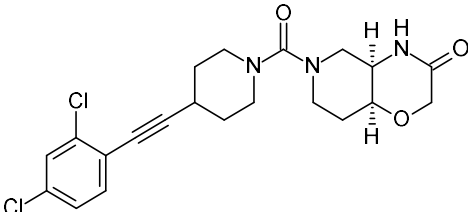
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
107	(4aR,8aS)-6-[4-[2,2,2-trifluoro-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metilamino]etil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB59 y BB1a	523,22 [M+H] ⁺	A3
108	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB60 y BB1a	448,2 [M+H] ⁺	A4 (1:1 de iPrOH: ACN como disolvente)
109	(4aR,8aS)-6-[3-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil]-3-fluoroazetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB61 y BB1a	416,2 [M+H] ⁺	A4 (1:1 de iPrOH: ACN como disolvente)
110	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-3-(trifluorometil)azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB62 y BB1a	500,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

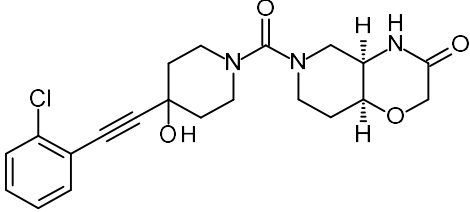
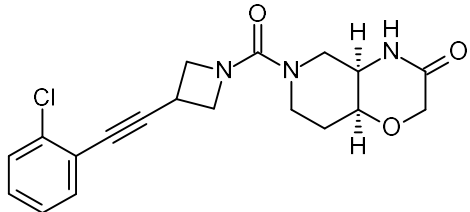
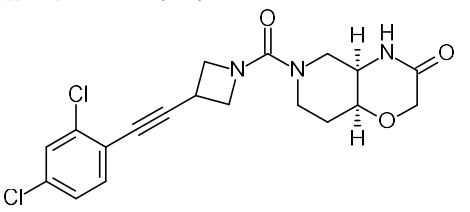
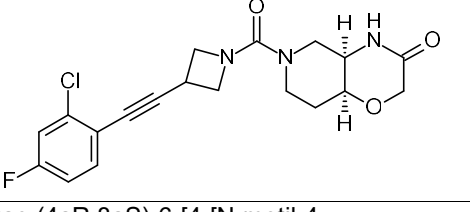
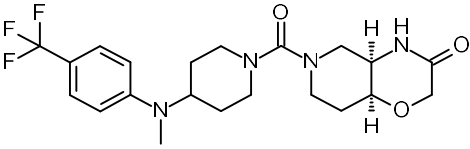
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
111	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-3-metilazetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB63 y BB1a	446,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
112	(4aR,8aS)-6-[3-[[2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB64 y BB1a	450,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
113	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB65 y BB1a	432,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

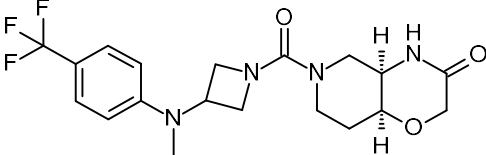
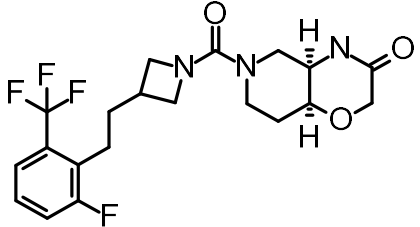
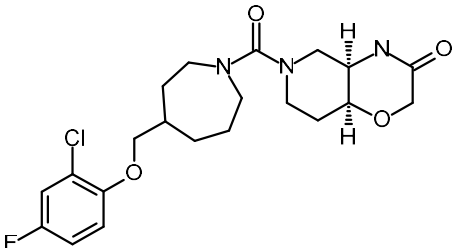
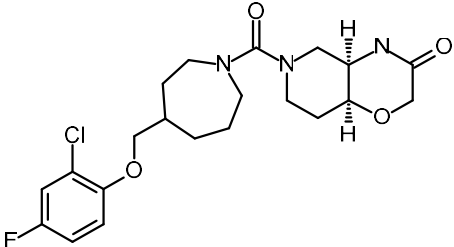
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
114	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB66 y BB1a	432,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
115	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB67 y BB1a	444,3 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
116	(4aR,8aS)-6-[3-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB68 y BB1a	448,2 [M+H] ⁺	A4 (1:1 de iPrOH: ACN como disolvente)

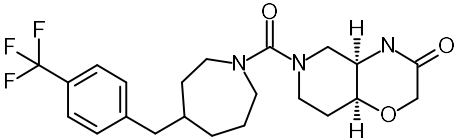
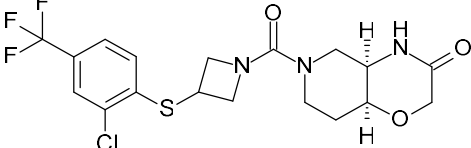
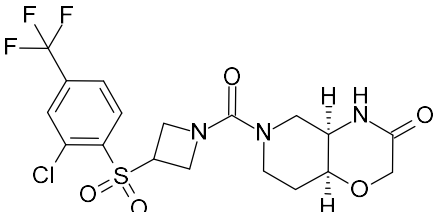
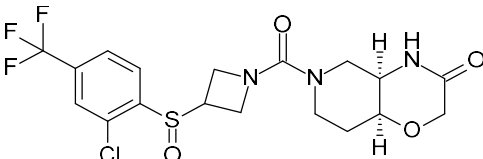
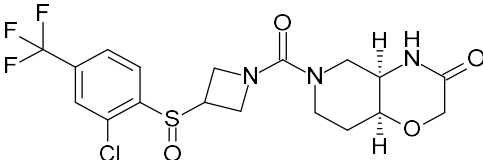
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
117	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB69 y BB1a	428,18 [M+H] ⁺	A3
118	(4aR,8aS)-6-[3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB70 y BB1a	400,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
119	(4aR,8aS)-6-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB71 y BB1a	462,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
120	(4aR,8aS)-6-[4-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB72 y BB1a	434,1 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
121	(4aR,8aS)-6-[4-(4-cloro-3-morfolin-4-ilfenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB73 y BB1a	479,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

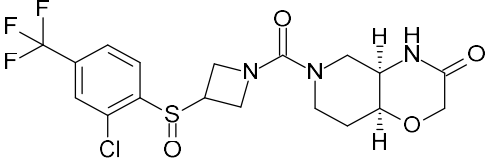
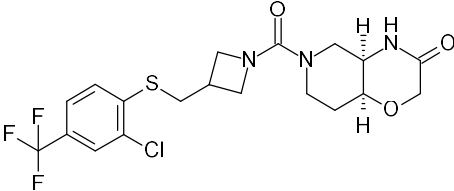
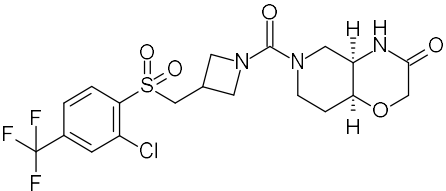
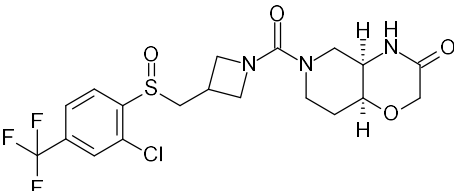
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
122	(4aR,8aS)-6-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB74 y BB1a	442,1 [M+H] ⁺ Hans	A4 (ACN como disolvente)
123	2-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]piperidin-4-il]oxi-5-(trifluorometil)benzonitrilo 	BB75 y BB1a	453,0 [M+H] ⁺ Hans	A4 (ACN como disolvente)
124	(4aR,8aS)-6-[4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB76 y BB1a	400,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
126	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(4-cloropiridin-3-il)etinil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB77	403,3 [M+H] ⁺	A10
127	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(3-cloropiridin-2-il)etinil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB78	403,2 [M+H] ⁺	A10

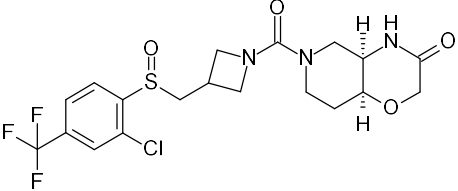
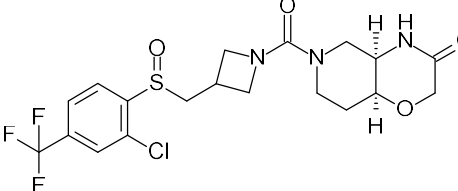
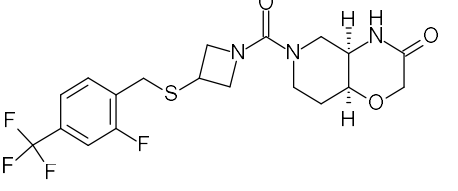
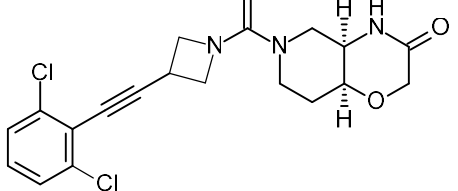
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
128	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB79	420,3 [M+H] ⁺	A10
129	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(3-clorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB80	402,3 [M+H] ⁺	A10
130	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(4-clorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB81	402,3 [M+H] ⁺	A10
131	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2,4-diclorofenil)etnil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB82	436,3 [M+H] ⁺	A10

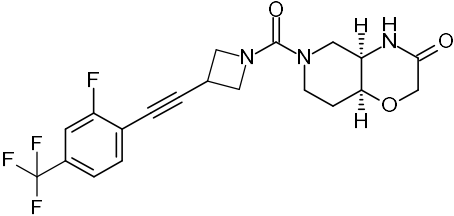
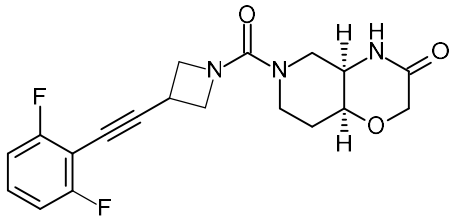
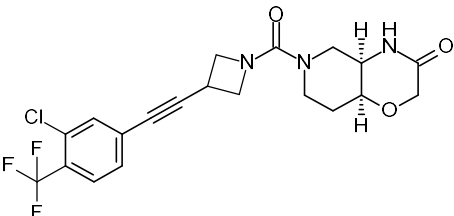
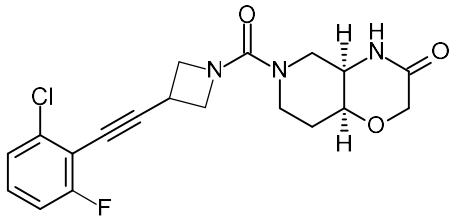
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
132	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-(2-clorofenil)etinil]-4-hidroxipiperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB83	418,4 [M+H] ⁺	A10
133	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-clorofenil)etinil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB84	374,2 [M+H] ⁺	A10
134	(+)-(4aR,8aS)-6-(3-((2,4-diclorofenil)etinil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB85	408,3 [M+H] ⁺	A10
135	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etinil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB86	392,2 [M+H] ⁺	A10
136	rac-(4aR,8aS)-6-[4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB92	413,2 [M+H] ⁺	A1 (ACN como disolvente, DIPEA como base)

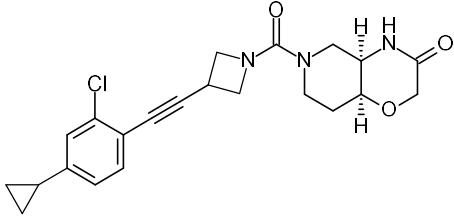
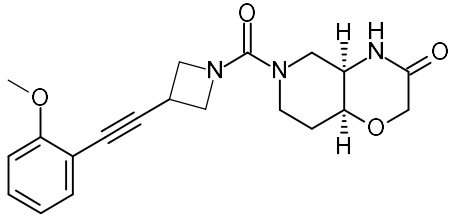
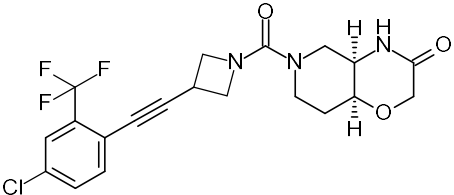
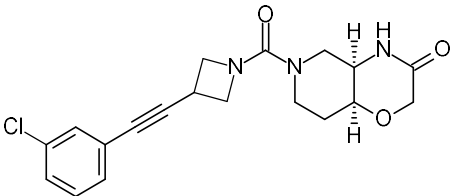
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
137	rac-(4aR,8aS)-6-[3-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB93	441,2 [M+H] ⁺	A1 (ACN como disolvente, DIPEA como base)
139	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB95	430,4 [M+H] ⁺	A1 (ACN como disolvente, DIPEA como base)
140	(4aR,8aS)-6-[4-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil]azepan-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona [Epímero A] 	BB96	440,18 [M+H] ⁺	A3 seguido de SFC quiral
141	(4aR,8aS)-6-[4-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)metil]azepan-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona [Epímero B] 	BB96	440,18 [M+H] ⁺	A3 seguido de SFC quiral

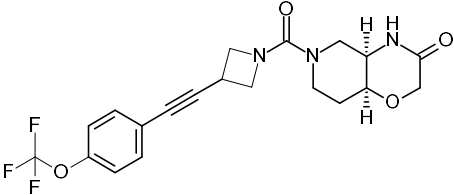
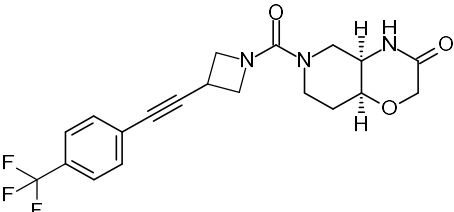
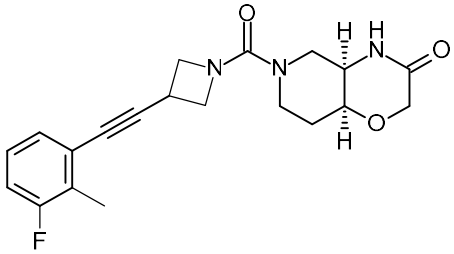
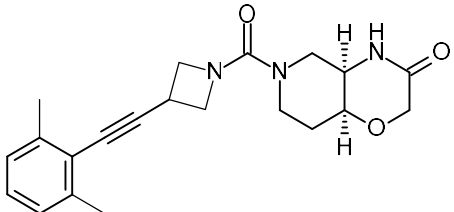
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
142	(4aR,8aS)-6-[4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]azepan-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB97	440,2 [M+H] ⁺	A3
143	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilazetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB98 y BB1a	450,1 [M+H] ⁺	A3
144	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonilazetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB99 y BB1a	482,2 [M+H] ⁺	A3
145	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilazetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (mezcla de isómeros de sulfóxido) 	BB100 y BB1a	466,2 [M+H] ⁺	A3
146	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilazetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (isómero de sulfóxido A) 	Ejemplo 145	466,2 [M+H] ⁺	SFC, Chiralpak AD, MeOH al 40 %

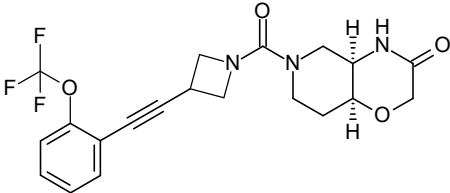
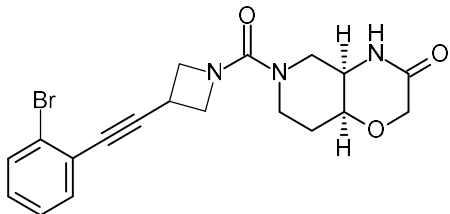
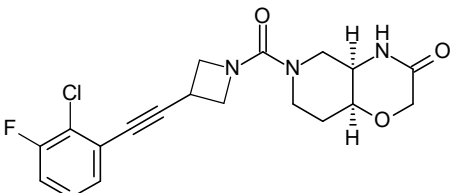
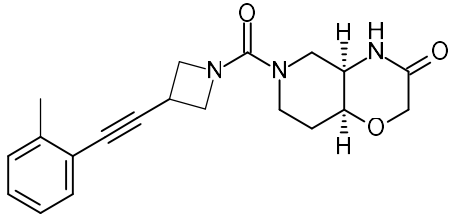
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
147	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilazetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (isómero de sulfóxido B) 	Ejemplo 145	466,2 [M+H] ⁺	SFC, Chiralpak AD, MeOH al 40 %
148	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB101 y BB1a	464,1 [M+H] ⁺	A3
152	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB104 y BB1a	496,1 [M+H] ⁺	A3
153	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (mezcla de isómeros de sulfóxido) 	BB105 y BB1a	480,1 [M+H] ⁺	A3

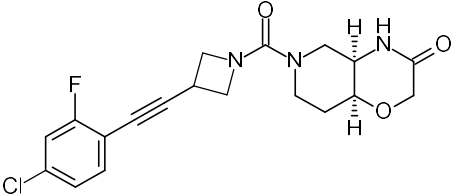
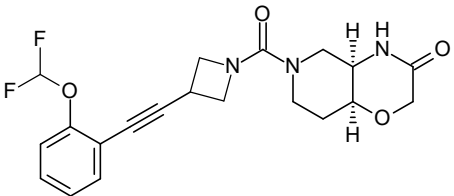
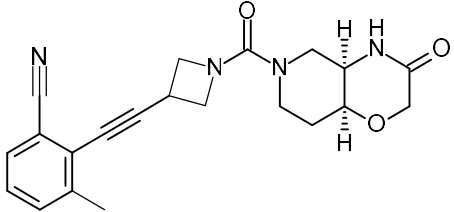
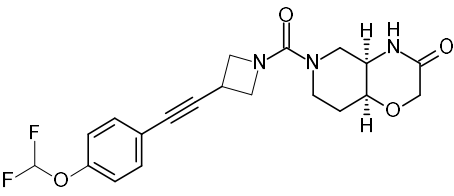
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
154	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (isómero de sulfóxido A) 	Ejemplo 153	480,1 [M+H] ⁺	A3, después HPLC Reprosil Chiral NR, heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac
155	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (isómero de sulfóxido B) 	Ejemplo 153	480,1 [M+H] ⁺	A3, después HPLC Reprosil Chiral NR, heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac
156	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilsulfanil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB106 y BB1a	448,1 [M+H] ⁺	A3
157	(+)-(4aR,8aS)-6-(3-((2,6-diclorofenil)etnil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB107	408,2 [M+H] ⁺	A10

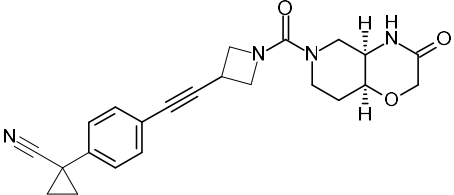
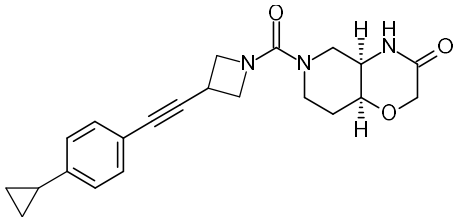
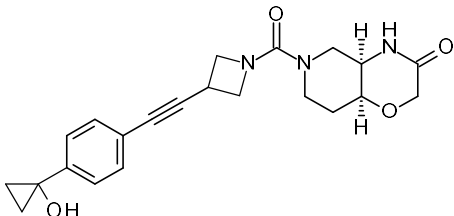
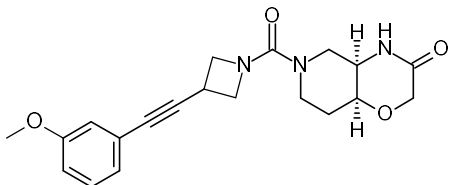
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
158	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB108	426,3 [M+H] ⁺	A10
159	(4aR,8aS)-6-(3-((2,6-difluorofenil)etnil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB109	376,3 [M+H] ⁺	A10
160	(4aR,8aS)-6-(3-((3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etnil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB110	442,3 [M+H] ⁺	A10
161	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-6-fluorofenil)etnil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB111	392,3 [M+H] ⁺	A10

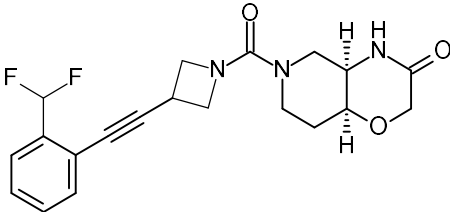
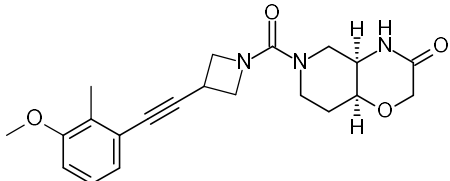
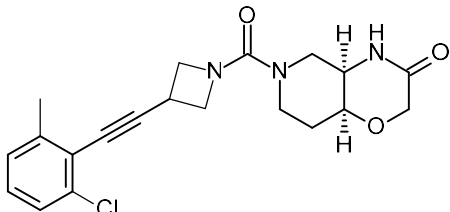
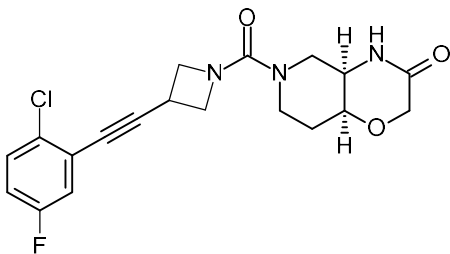
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
162	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-ciclopropilfenil)etnil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB112	414,4 [M+H] ⁺	A10
163	(4aR,8aS)-6-(3-((2-metoxifenil)etnil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB113	370,4 [M+H] ⁺	A10
164	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB114	442,3 [M+H] ⁺	A10
165	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-clorofenil)etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB115	374,3 [M+H] ⁺	A10

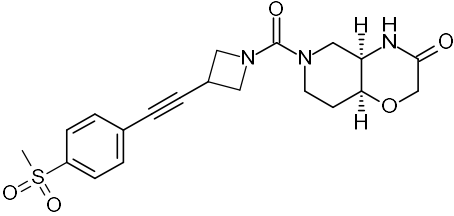
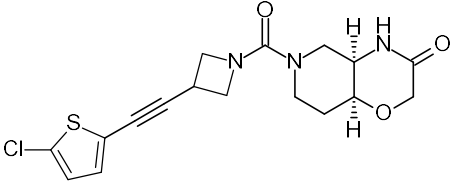
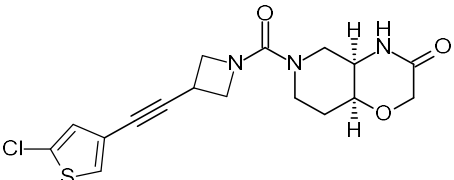
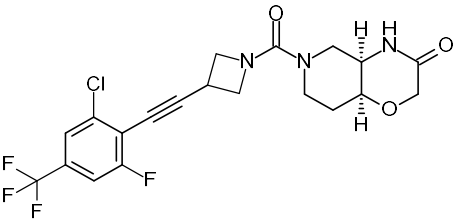
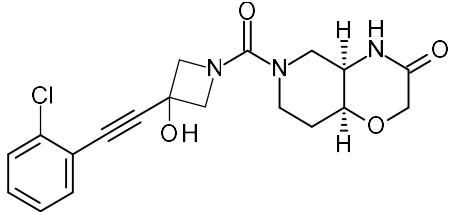
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
166	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB116	424,3 [M+H] ⁺	A10
167	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB117	408,4 [M+H] ⁺	A10
168	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-fluoro-2-metilfenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB118	372,2 [M+H] ⁺	A10
169	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2,6-dimetilfenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB119	368,4 [M+H] ⁺	A10

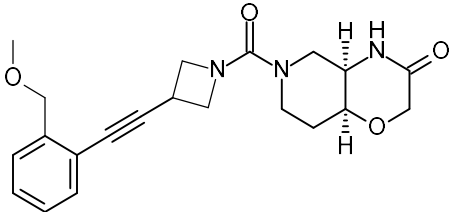
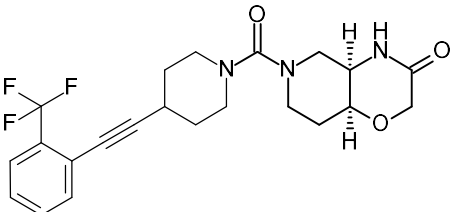
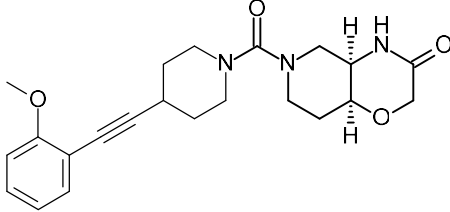
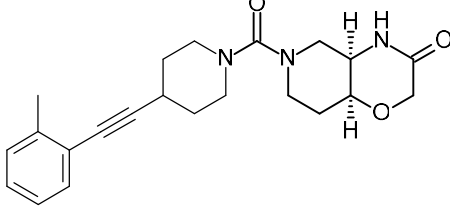
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
170	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etinil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB120	424,3 [M+H] ⁺	A10
171	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-bromofenil)etinil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB121	420,3 [M+H] ⁺	A10
172	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-3-fluorofenil)etinil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB122	392,3 [M+H] ⁺	A10
173	(4aR,8aS)-6-(3-(o-toliletinil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB123	354,3 [M+H] ⁺	A10

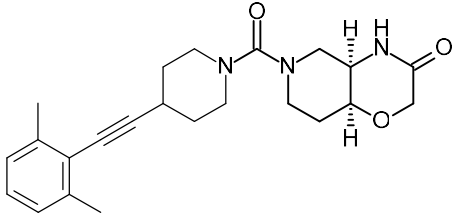
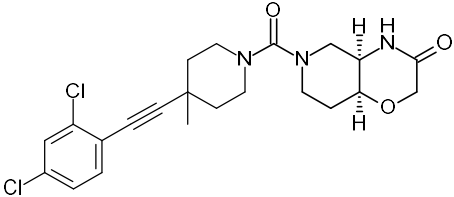
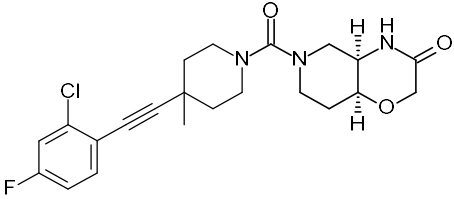
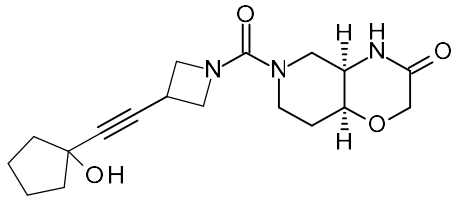
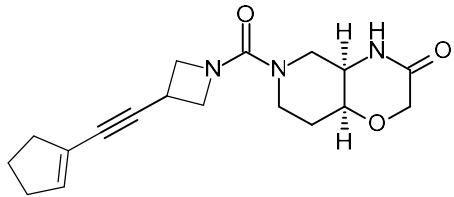
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
174	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB124	392,3 [M+H] ⁺	A10
175	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(difluorometoxi)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB125	406,3 [M+H] ⁺	A10
176	2-[2-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]azetidín-3-il]etnil]-3-clorobenzonitrilo 	BB126	399,3 [M+H] ⁺	A10
177	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB127	406,3 [M+H] ⁺	A10

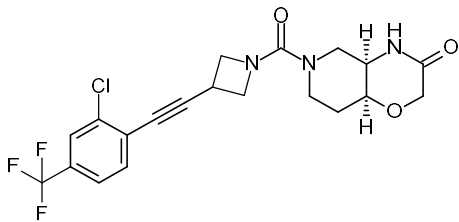
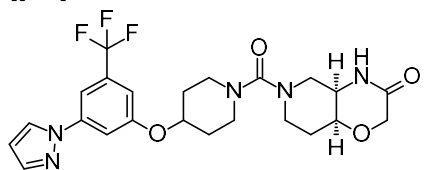
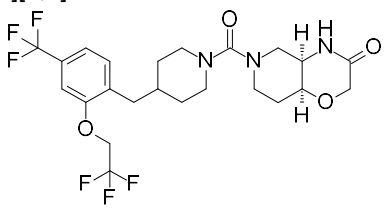
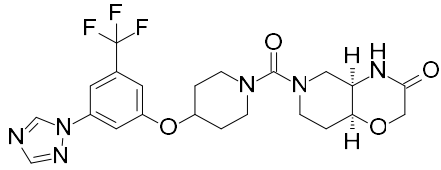
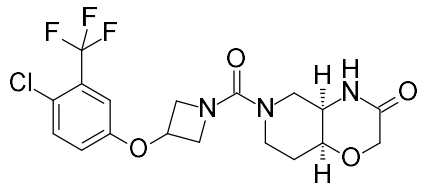
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
178	1-[4-[2-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]azetidin-3-il]etnil]fenil]ciclopropan-1-carbonitrilo 	BB128	405,4 [M+H] ⁺	A10
179	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-ciclopropilfenil)etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB129	380,4 [M+H] ⁺	A10
180	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-(1-hidroxiciclopropil)fenil)etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB130	396,4 [M+H] ⁺	A10
181	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-metoxifenil)etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB131	370,3 [M+H] ⁺	A10

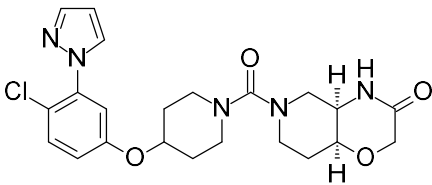
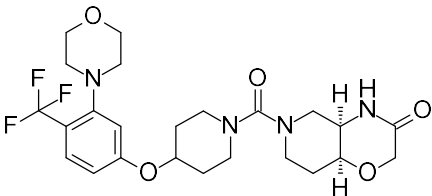
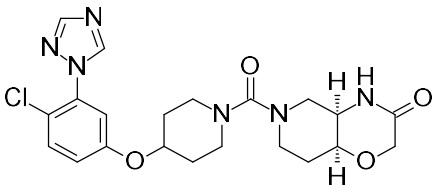
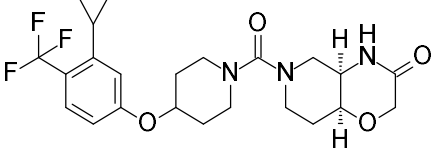
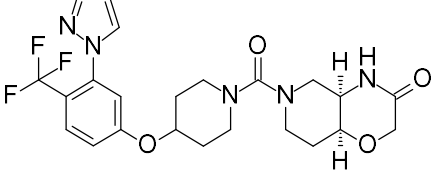
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
182	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(difluorometil)fenil]etinil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB132	390,3 [M+H] ⁺	A10
183	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(3-metoxi-2-metilfenil)etinil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB133	384,3 [M+H] ⁺	A10
184	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-cloro-6-metilfenil)etinil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB134	388,3 [M+H] ⁺	A10
185	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-cloro-5-fluorofenil)etinil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB135	392,2 [M+H] ⁺	A10

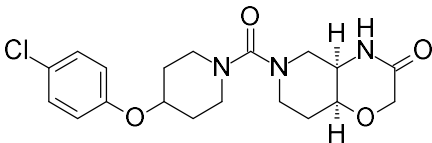
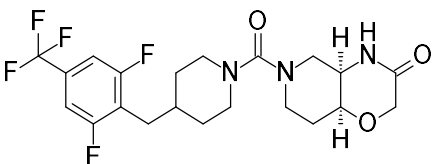
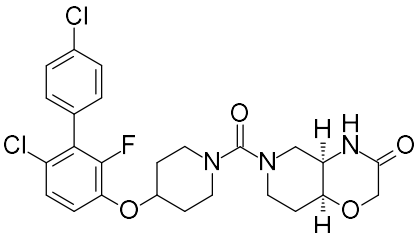
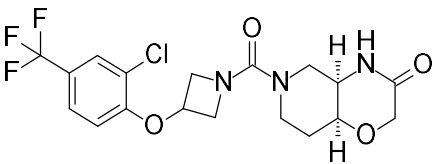
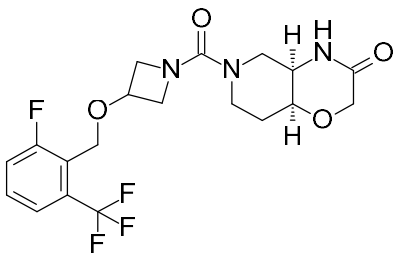
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
186	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(4-metilsulfonilfenil)etinil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB136	418,3 [M+H] ⁺	A10
187	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(5-clorotiofen-2-il)etinil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB137	380,2 [M+H] ⁺	A10
188	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(5-clorotiofen-3-il)etinil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB138	380,2 [M+H] ⁺	A10
189	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etinil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB139	460,3 [M+H] ⁺	A10
190	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-clorofenil)etinil]-3-hidroxi-azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB140	390,3 [M+H] ⁺	A10

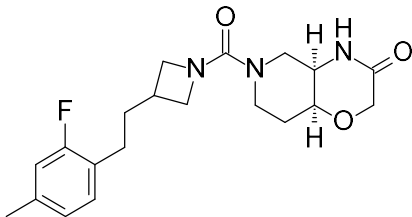
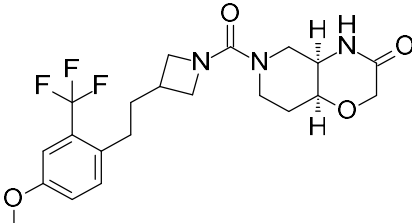
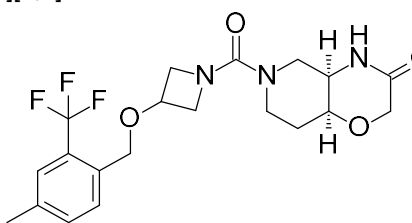
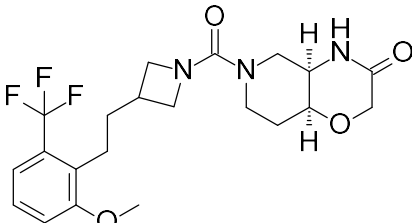
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
191	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-(metoximetil)fenil]etnil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB141	384,3 [M+H] ⁺	A10
192	(4aR,8aS)-6-(4-((2-(trifluorometil)fenil)etnil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB143	436,4 [M+H] ⁺	A10
193	(4aR,8aS)-6-(4-((2-metoxifenil)etnil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB144	398,4 [M+H] ⁺	A10
194	(4aR,8aS)-6-(4-(o-toliletinil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB145	382,4 [M+H] ⁺	A10

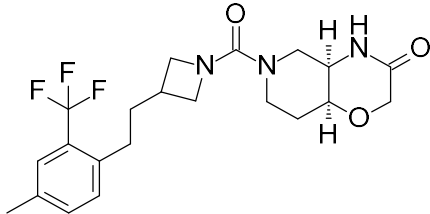
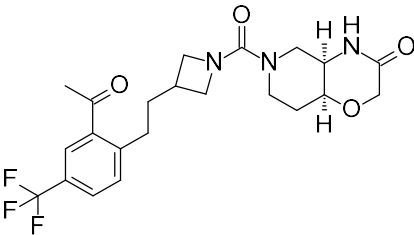
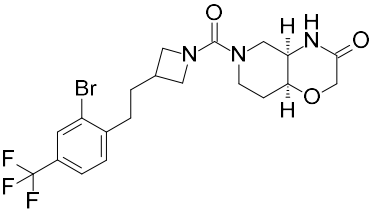
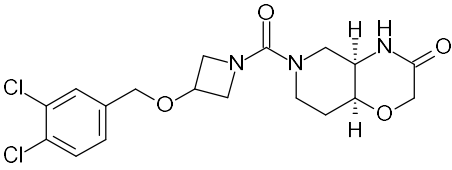
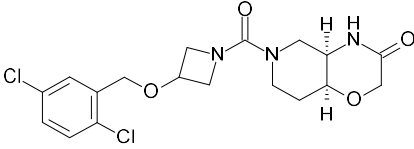
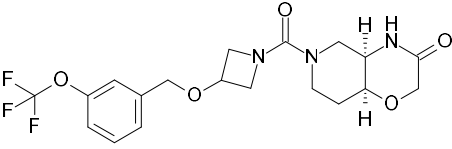
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
195	(4aR,8aS)-6-(4-((2,6-dimetilfenil)etnil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB146	396,4 [M+H] ⁺	A10
196	(4aR,8aS)-6-(4-((2,4-diclorofenil)etnil)-4-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB147	450,3 [M+H] ⁺	A10
197	(4aR,8aS)-6-(4-((2-cloro-4-fluorofenil)etnil)-4-metilpiperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB148	434,4 [M+H] ⁺	A10
198	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(1-hidroxiciclopentil)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB149	330,3 [M-H ₂ O+H] ⁺	A10
199	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(ciclopenten-1-il)etnil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB149 (Producto de eliminación aislado durante la síntesis del Ejemplo 198)	330,3 [M+H] ⁺	A10

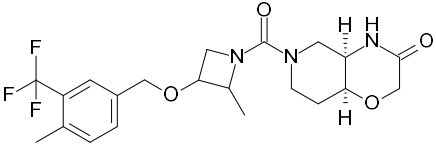
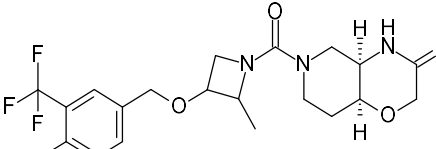
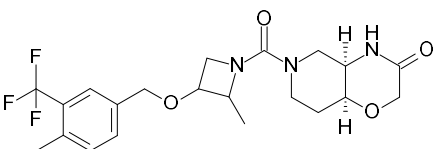
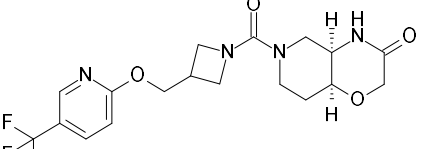
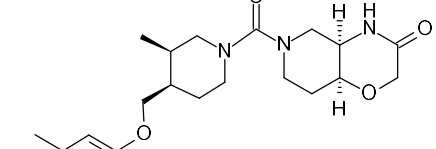
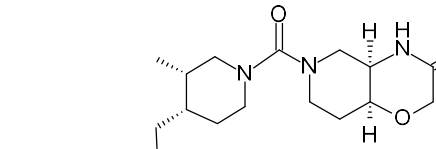
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
200	(4aR,8aS)-6-(3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etnil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB142	442,3 [M+H] ⁺	A10
201	(4aR,8aS)-6-[4-[3-pirazol-1-il-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB98	494,2 [M+H] ⁺	A4
202	(4aR,8aS)-6-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroeto)xi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB99	524,2 [M+H] ⁺	A4
203	(4aR,8aS)-6-[4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB100	495,2 [M+H] ⁺	A4
204	(4aR,8aS)-6-[3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB101	434,1 [M+H] ⁺	A4

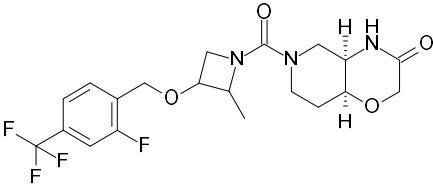
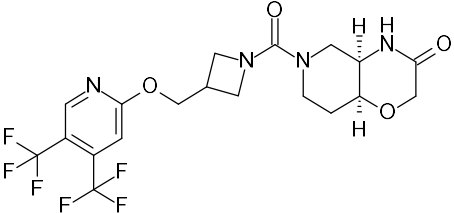
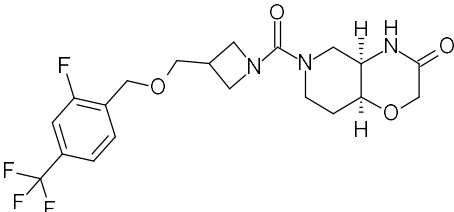
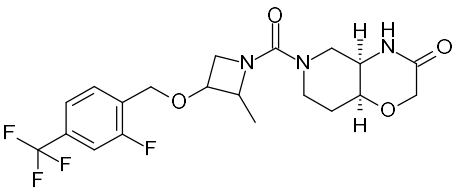
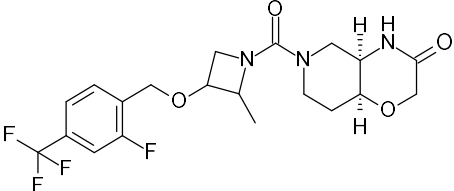
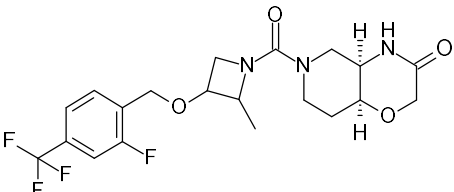
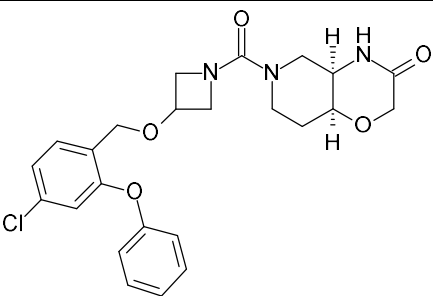
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
205	(4aR,8aS)-6-[4-(4-cloro-3-pirazol-1-il-fenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB102	460,2 [M+H] ⁺	A4
206	(4aR,8aS)-6-[4-(3-morfolino-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carbonil]hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB7a y BB103	513,3 [M+H] ⁺	A4
207	(4aR,8aS)-6-[4-[4-cloro-3-(1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB104	461,2 [M+H] ⁺	A4
208	(4aR,8aS)-6-[4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB105	468,2 [M+H] ⁺	A4
209	(4aR,8aS)-6-[4-[3-pirazol-1-il-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB106	494,3 [M+H] ⁺	A4

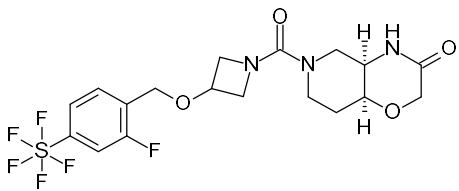
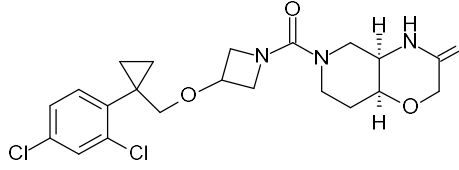
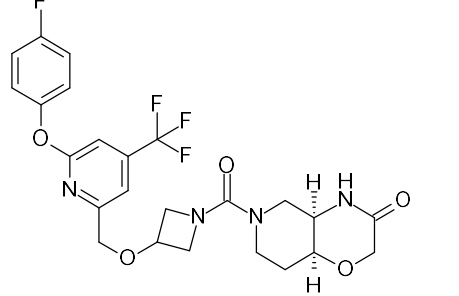
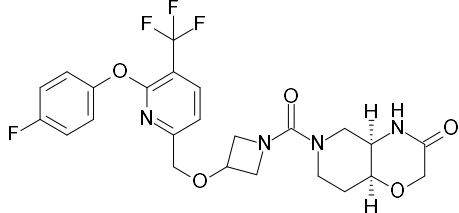
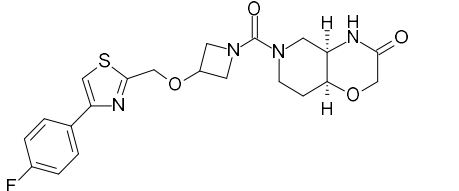
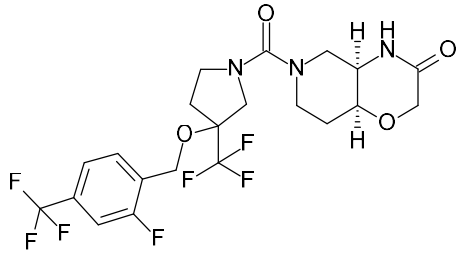
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
210	(4aR,8aS)-6-[4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y clorhidrato de 4-(4-clorofenoxi)piperidina (NR CAS 63843-53-8)	394,1 [M+H] ⁺	A4
211	(4aR,8aS)-6-[4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB107	462,2 [M+H] ⁺	A4
212	(4aR,8aS)-6-[4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB108	522,2 [M+H] ⁺	A4
213	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB109	434,1 [M+H] ⁺	A4
214	(4aR,8aS)-6-[3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB110	432,1 [M+H] ⁺	A4

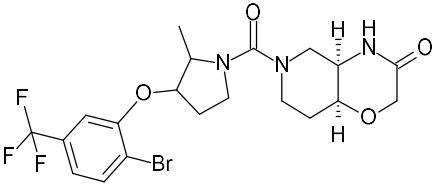
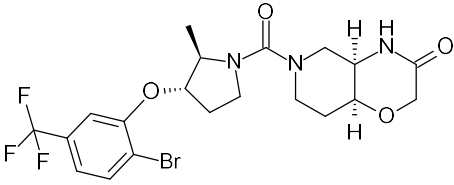
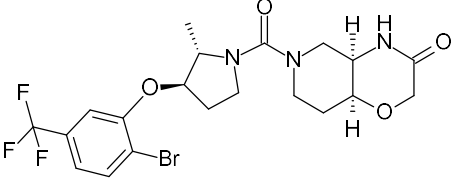
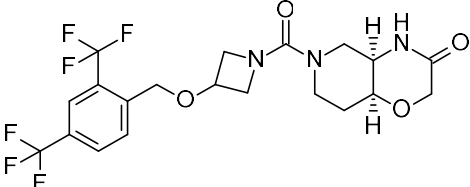
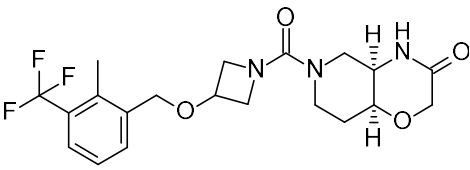
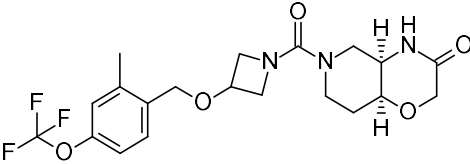
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
215	(4aR,8aS)-6-[3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB111	376,0 [M+H] ⁺	A4
216	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB112	442,3 [M+H] ⁺	A4
217	(4aR,8aS)-6-[3-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB113	428,3 [M+H] ⁺	A4
218	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB114	442,1 [M+H] ⁺	A4

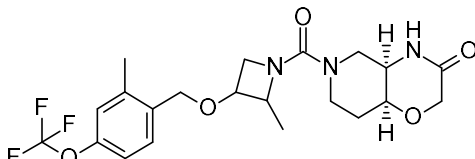
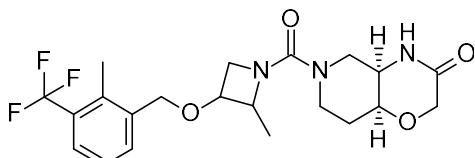
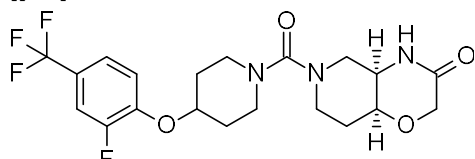
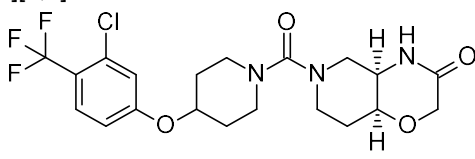
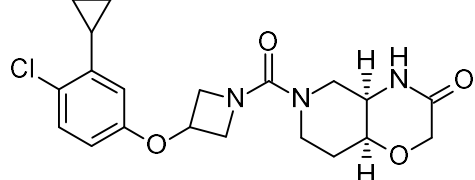
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
219	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB115	426,1 [M+H] ⁺	A4
220	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB116	454,3 [M+H] ⁺	A4
221	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB117	491,0 [M+H] ⁺	A4
224		BB170 y BB1a	414,1 [M+H] ⁺	A3
225		BB171 y BB1a	414,1 [M+H] ⁺	A3
226		BB173 y BB1a	429,4 [M+H] ⁺	A3

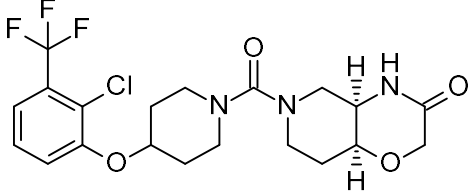
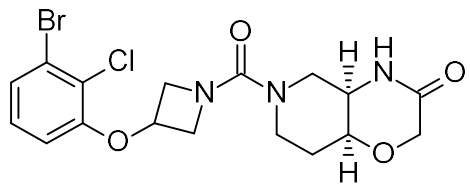
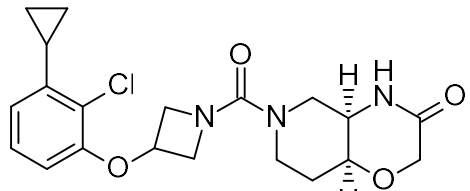
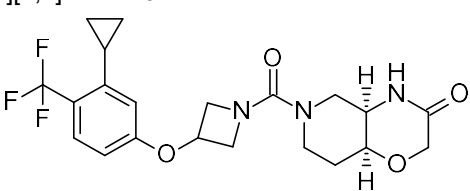
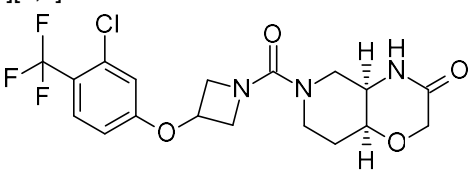
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
227		BB173 y BB1a	442,2 [M+H] ⁺	A3 HPLC quirál (Reprosil Chiral NR, n-heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac
228		BB173 y BB1a	442,2 [M+H] ⁺	A3 HPLC quirál (Reprosil Chiral NR, n-heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac
229		BB173 y BB1a	442,2 [M+H] ⁺	A3 HPLC quirál (Reprosil Chiral NR, n-heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac
230		BB174 y BB1a	415,2 [M+H] ⁺	A3
231		BB175 y BB1a	471,2 [M+H] ⁺	A3 CFS: columna OD-H, EtOH al 20 %
232		BB175 y BB1a	471,2 [M+H] ⁺	A3 CFS: columna OD-H, EtOH al 20 %

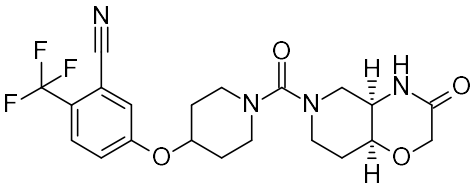
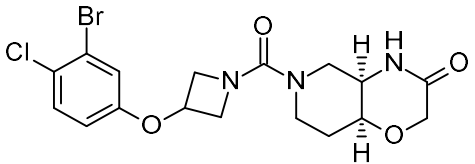
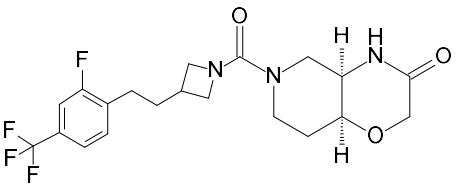
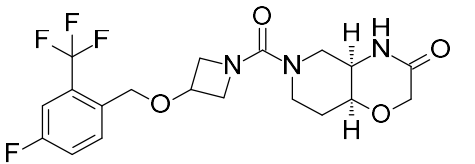
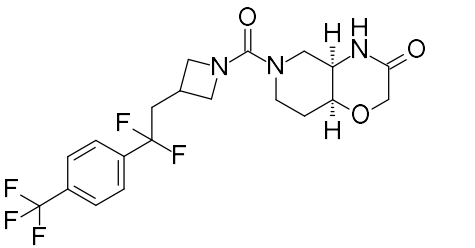
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
233		BB176 y BB1a	464,2 [M+H] ⁺	A3
234		BB177 y BB1a	483,2 [M+H] ⁺	A3
235		BB178 y BB1a	464,1 [M+H] ⁺	A3 HPLC: YMC-Triart C18, ACN al 25-45-60- 100 % en agua
236		Ejemplo 233	464,4 [M+H] ⁺	Reposil Chiral NR, heptano al 70 %, EtOH al 30 % + NH ₄ Ac
237		Ejemplo 233	464,3 [M+H] ⁺	Reposil Chiral NR, heptano al 70 %, EtOH al 30 % + NH ₄ Ac
238		Ejemplo 233	464,4 [M+H] ⁺	Reposil Chiral NR, n-heptano al 70 %, EtOH al 30 % + NH ₄ Ac
239		BB179 y BB1a	472,2 [M+H] ⁺	A3

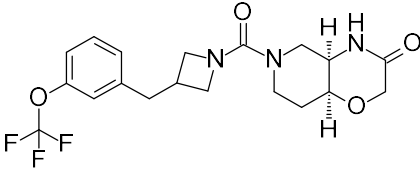
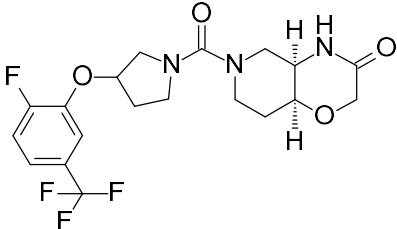
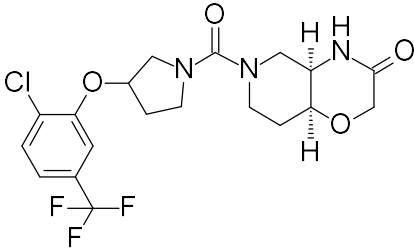
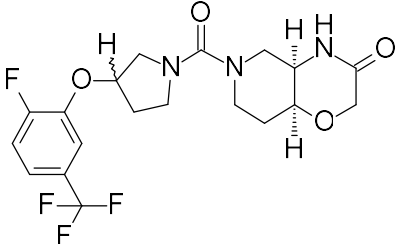
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
240		BB180 y BB1a	490,1 [M+H] ⁺	A3
241		BB181 y BB1a	454,3 [M+H] ⁺	A3
242		BB182 y BB1a	525,3 [M+H] ⁺	A3
243		BB183 y BB1a	525,3 [M+H] ⁺	A3
244		BB184 y BB1a	447,2 [M+H] ⁺	A3
245		BB185 y BB1a	514,2 [M+H] ⁺	A3

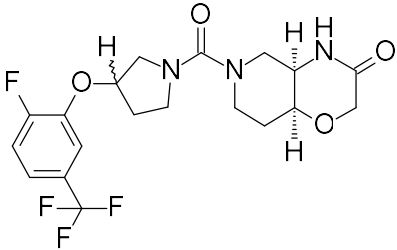
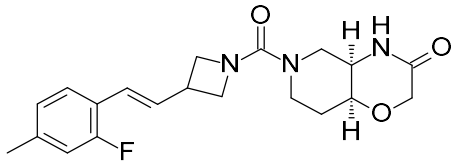
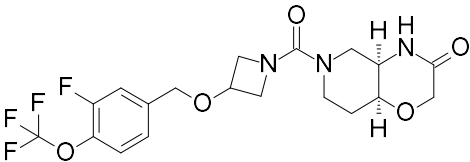
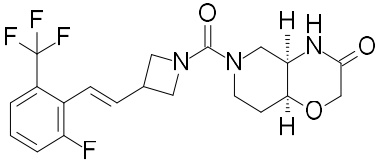
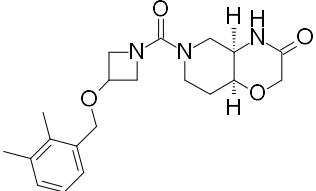
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
246		BB186 y BB1a	508,1 [M+H] ⁺	A3
247		Ejemplo 246	508,0 [M+H] ⁺	HPLC: Reprosil Chiral NR, n-heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac
248		Ejemplo 246	508,0 [M+H] ⁺	HPLC: Reprosil Chiral NR, n-heptano al 60 %, EtOH al 40 % + NH ₄ Ac
249	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB187	482,1 [M+H] ⁺	A10
250	(+)-(4aR,8aS)-6-(3-((2-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB7a y BB188	428,3 [M+H] ⁺	A10
251	(+)-(4aR,8aS)-6-(3-((4-metil-2-(trifluorometoxi)bencil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB7a y BB189	444,2 [M+H] ⁺	A10

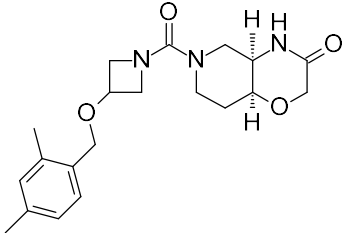
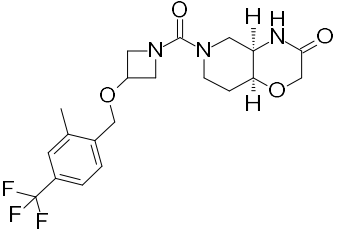
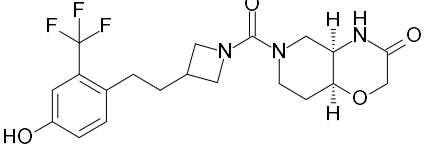
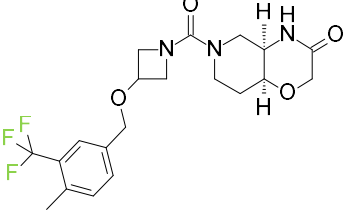
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
252	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB190	458,2 [M+H] ⁺	A10
253	(4aR,8aS)-6-[2-metil-3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB191	442,3 [M+H] ⁺	A10
254	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB192	446,3 [M+H] ⁺	A10
255	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB193	462,3 [M+H] ⁺	A10
256	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB194	406,4 [M+H] ⁺	A10

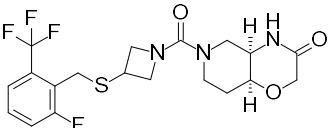
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
257	(+)-(4aR,8aS)-6-[4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB195	462,3 [M+H] ⁺	A10
258	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB196	446,0 [M+H] ⁺	A10
259	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(2-cloro-3-ciclopropil-fenoxi)azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB197	406,4 [M+H] ⁺	A10
260	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB199	440,1 [M+H] ⁺	A10
261	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB200	434,1 [M+H] ⁺	A10

Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
262	(+)-5-[[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]-4-piperidil]oxi]-2-(trifluorometil)benzonitrilo 	BB7a y BB202	453,4 [M+H] ⁺	A10
264	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(3-bromo-4-clorofenoxi)azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB205	444,2 [M+H] ⁺	A10
279	(4aR,8aS)-6-[3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB206	430,2 [M+H] ⁺	A4 ACN como disolvente seguido de HPLC prep.
280	(4aR,8aS)-6-[3-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB207	432,2 [M+H] ⁺	A4 ACN como disolvente seguido de HPLC prep.
281	(4aR,8aS)-6-[3-[2,2-difluoro-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB208	448,3 [M+H] ⁺	A4 ACN como disolvente seguido de HPLC prep.

Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
282	(4aR,8aS)-6-[3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y clorhidrato de 3-(3-(trifluorometoxi)benzila)azetidina (NR CAS 1354963-49-7)	414,3 [M+H] ⁺	A4 ACN como disolvente seguido de HPLC prep.
283	(4aR,8aS)-6-[3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB209	432,2 [M+H] ⁺	A4 ACN como disolvente seguido de MPLC (n-heptano:EtOAc/EtOH 3/1 (70:30 a 10:90))
284	(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB7a y BB210	448,2 [M+H] ⁺	A4 ACN como disolvente seguido de MPLC (n-heptano:EtOAc/EtOH 3/1 (70:30 a 10:90))
285	(4aR,8aS)-6-[(3R o 3S)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	Ejemplo 283	432,2 [M+H] ⁺	B3

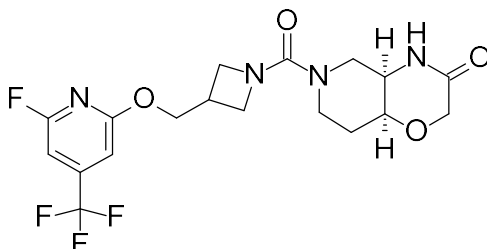
Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
286	(4aR,8aS)-6-[(3S o 3R)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	Ejemplo 283	432,2 [M+H] ⁺	B3
287		BB1a y BB211	374,2 [M+H] ⁺	A3
288	(4aR,8aS)-6-(3-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB7a y BB212	448,3 [M+H] ⁺	A4
289	(4aR,8aS)-6-(3-((E)-2-fluoro-6-(trifluorometil)stiril)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB1a y BB213	428,2 [M+H] ⁺	A3
290	(4aR,8aS)-6-(3-((2,3-dimetilbencil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB7a y BB214	374,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)

Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
291	(4aR,8aS)-6-(3-((2,4-dimetilbencil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB7a y BB215	374,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
292	(4aR,8aS)-6-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB7a y BB 216	428,2 [M+H] ⁺	A4 (ACN como disolvente)
293	(4aR,8aS)-6-(3-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenetil)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 216	427,2 [M+H] ⁺	G
294	(4aR,8aS)-6-[3-[[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB217	428,2 [M+H] ⁺	A3

Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
295	(4aR,8aS)-6-(3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)tio)azetidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	BB1a y BB218	448,1 [M+H] ⁺	A3

Ejemplo 222

(4aR,8aS)-6-[3-[[6-fluoro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona



Etapa a) 3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de

A una solución de 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (n.º CAS 142253-56-3) (2,60 g, 13,9 mmol) y 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridina (n.º CAS 39890-98-7) (3,00 g, 13,9 mmol) en THF (60 ml) se le añadió NaH (60 %, 1,11 g, 27,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h a 25 °C. La solución se vertió en NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar 3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (3,00 g, 59 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI): m/z = 367,1 [M+H]⁺.

Etapa b) 2-(azetidin-3-ilmetoxi)-6-cloro-4-(trifluorometil)piridina

Una solución de ácido trifluoroacético (6,3 ml, 81,8 mmol, 10 equiv.) y 3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 8,18 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a 25 °C durante 4 h. La solución se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (condiciones de HCl) para dar 2-(azetidin-3-ilmetoxi)-6-cloro-4-(trifluorometil)piridina (1,00 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI): m/z = 267,0 [M+H]⁺.

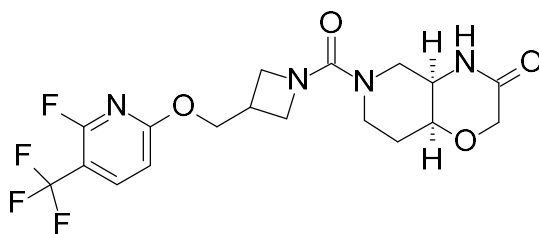
Etapa c) (4aR,8aS)-6-[3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-

4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

Una solución de 2-(azetidin-3-ilmetoxi)-6-cloro-4-(trifluorometil)piridina (150 mg, 0,560 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,69 mmol) y (4a*R*,8a*S*)-3-oxohexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-6(5*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7a) (199 mg, 0,620 mmol) en ACN (5 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (condiciones de TFA) para dar (4a*R*,8a*S*)-6-[3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3-ona (100 mg, 40 %) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ESI): $m/z = 449,2$ [M+H]⁺.

Etapa d) **(4a*R*,8a*S*)-6-[3-[[6-fluoro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3-ona**

Una solución de (4a*R*,8a*S*)-6-[3-[[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3-ona (75 mg, 0,17 mmol) y fluoruro de cesio (101 mg, 0,670 mmol) en DMSO (3 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La solución se filtró y se purificó por HPLC prep. (condiciones de TFA) para dar (4a*R*,8a*S*)-6-[3-[[6-fluoro-4-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3-ona (22 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI): $m/z = 433,0$ [M+H]⁺.

Ejemplo 223**(4a*R*,8a*S*)-6-[3-[[6-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3-ona**

Etapa a) **3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

A una solución de 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (n.º CAS 142253-56-3) (1,56 g, 8,33 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (al 60 %, 741 mg, 18,5 mmol) seguido de 2,6-dicloro-3-(trifluorometil)piridina (n.º CAS 55304-75-1) (2,00 g, 9,26 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La solución se vertió en NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) para dar 3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,10 g, 32 %) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ESI): $m/z = 311,0$ [M-56+H]⁺.

Etapa b) 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina

Una solución de ácido trifluoroacético (0,37 ml, 4,8 mmol) y 3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g, 3,0 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a 25 °C durante 4 h. La solución se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (condiciones de HCl) para dar 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (600 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI): $m/z = 267,0$ $[M+H]^+$.

Etapa c) (4aR,8aS)-6-[3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

A una solución de 6-(azetidin-3-ilmetoxi)-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (100 mg, 0,380 mmol) y (4aR,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7a) (120 mg, 0,380 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) con agitación a 25 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. (condiciones de TFA) para dar (4aR,8aS)-6-[3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (76 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI): $m/z = 449,1$ $[M+H]^+$.

Etapa d) (4aR,8aS)-6-[3-[[6-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

Una solución de (4aR,8aS)-6-[3-[[6-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (70 mg, 0,16 mmol) y fluoruro de cesio (95 mg, 0,62 mmol) en DMSO (3 ml) se agitó a 60 °C durante 24 h. La solución se filtró y después se purificó por HPLC prep. (condiciones de TFA) para dar (4aR,8aS)-6-[3-[[6-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridil]oximetil]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (38 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI): $m/z = 433,3$ $[M+H]^+$.

Síntesis de componentes básicos

BB1a y BB1b

(+)-cis-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona
y

(-)-cis-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

Los enantiómeros de diclorhidrato de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (BB1, 500 mg, 2,18 mmol, ChemBridge Corporation) se separaron por HPLC preparativa quiral (columna ReprosilChiral NR) usando una mezcla isocrática de EtOH (que contenía 0,05 % de NH_4OAc):n-heptano (30:70).

Primero enantiómero en eluir: (+)-cis-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-

ona (BB1a). Sólido de color amarillo (0,150 g; 44,0 %). MS (ESI): $m/z = 157,1$ $[M+H]^+$.

Segundo enantiómero en eluir: (-)-cis-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona. (BB1b). Sólido de color amarillo (0,152 g; 44,6 %). MS (ESI): $m/z = 157,1$ $[M+H]^+$.

BB2

4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de (4-nitrofenilo)

A una solución de 4-(4-(trifluorometil)bencil)piperidina (100 mg, 411 μmol , NR CAS 192990-03-7) en DCM (1 ml), se le añadió TEA (83,2 mg, 115 μl , 822 μmol). Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (91,1 mg, 452 μmol , NR CAS 7693-46-1), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y posteriormente se lavó con H₂O y una solución acuosa sat. de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice 10 g, eluyendo con EtOAc/heptano al 0-50 %), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. (0,165 g; 98,3 %). MS (ESI): $m/z = 409,3$ $[M+H]^+$.

BB3

rac-(4aR,8aS)-6-(piperazin-1-carbonil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

A una mezcla de 4-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil)piperazin-1-carboxilato de rac-terc-butilo (100 mg, 271 μmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (155 mg, 105 μl , 1,36 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 15 h en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa de H₂O se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco que se trituroó con DCM durante 30 min antes de filtrarse. El filtrado se concentró para dar una goma de color amarillo claro (70 mg, 96,1 %). MS (ESI): $m/z = 269,3$ $[M+H]^+$.

Etapas a) 4-((4aR,8aS)-3-oxooctahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil)piperazin-1-carboxilato de rac-terc-butilo

A una mezcla de trifosgeno (1,29 g, 4,36 mmol) y Na₂CO₃ (1,98 g, 18,7 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadieron gota a gota una solución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,16 g, 6,23 mmol, NR CAS 57260-71-6) en THF (90 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C, después se dejó calentar hasta TA y la agitación se continuó a TA durante 5 h. La suspensión se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (40 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión agitada de clorhidrato de

rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (1200 mg, 6,23 mmol, Chembridge Corporation) y DIPEA (4,83 g, 6,53 ml, 37,4 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. Después de 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 15 h. La mezcla se filtró

y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con agua, solución ac. de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco (1,13 g, 58,6 %). MS (ESI): $m/z = 313,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

BB4

4-(fenoximetil)piperidin-1-carboxilato de (4-nitrofenilo)

El compuesto se preparó de forma análoga a BB2 usando 4-(fenoximetil)piperidina (CAS N63614-86-8) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

BB5

2-(4-piperidilmetil)-5-(trifluorometil)piridina; sal clorhidrato

Se disolvió 4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,930 mmol) en HCl 4 M en EtOAc (10,0 ml, 40 mmol) y la solución se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (0,259 g, 94,8 %). MS (ESI): $m/z = 245,0$ $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

Etapa a) 4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se desgasificó 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (500,0 mg, 2,21 mmol, NR CAS 1000773-62-5) antes de que se añadiera una solución 0,5 M de 9-BBN en THF (4,87 ml, 2,43 mmol, NR CAS 280-64-8). La solución resultante se sometió a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la solución se añadió a una solución de 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (480,1 mg, 2,43 mmol, NR CAS 159635-49-1), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (161,89 mg, 0,220 mmol, NR CAS 72287-26-4) y K_2CO_3 (611,56 mg, 4,42 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se vertió en agua, el pH se ajustó a 11 con NaOH acuoso al 10 % y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar un aceite en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (sílice adsorbente; gradiente de EP:EtOAc 10:1 y después 5:1) para producir el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (320 mg, 0,930 mmol, 42 %). MS (ESI): $m/z = 289,0$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$.

BB6

rac-(4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se disolvió (4aS,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-carboxilato de rac-bencilo (125 mg, 431 μmol) en MeOH (5 ml). La solución de reacción se desgasificó al vacío y se cargó de nuevo con argón. Se añadió Pd-C (20 mg, 188 μmol) en una atmósfera de argón. El argón se evacuó de la mezcla de reacción y se recargó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h

en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 92,2 %). MS (ESI): $m/z = 157,098 [M+H]^+$.

Etap a) (3S,4S)-3-(2-cloroacetamido)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de rac-bencilo

A una suspensión agitada de (3S,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de rac-bencilo (317 mg, 1,27 mmol, sintetizado de acuerdo con la patente US 2011/59118 A1) y acetato sódico (208 mg, 2,53 mmol, NR CAS 127-09-3) en una mezcla de acetona (4 ml)/H₂O (0,5 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de cloroacetilo (150 mg, 107 μ l, 1,33 mmol, NR CAS 79-04-9) en acetona (3 ml) entre 0-5 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y posteriormente se evaporó a sequedad, dando una goma de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (385 mg, 93 %). MS (ESI): $m/z = 325,2 [M-H]^-$.

Etap b) (4aS,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-carboxilato de rac-bencilo

A una solución agitada de (3S,4S)-3-(2-cloroacetamido)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de rac-bencilo (385 mg, 1,18 mmol) en THF seco (4 ml) se le añadió NaH (67,9 mg, 1,7 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara la TA y después se agitó durante 90 min en una atmósfera de argón. Se añadió H₂O (5 ml) y la agitación se continuó durante 10 min a TA. El THF se retiró al vacío de la mezcla de reacción. El residuo se trató con DCM y la fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de fase inversa de 12 g, gradiente de ACN al 0-100 % (AF al 0,1 %) en agua (AF al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (133 mg, 38,9 %). MS (ESI): $m/z = 291,3 [M+H]^+$.

BB7a y BB7b

(4aR,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7a)

y

(4aS,8aR)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7b)

A una suspensión de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; sal diclorhidrato (4,5 g, 19,6 mmol, BB1) en DCM seco (125 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (6,35 g, 8,58 ml, 49,1 mmol) seguido de carbonocloridato de 4-nitrofenilo (4,35 g, 21,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y a TA durante 2 h. La reacción en bruto se diluyó con DCM y se transfirió a un embudo de decantación para la extracción con una solución ac. sat. de Na₂CO₃. La fase orgánica se recogió y

la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad para producir 6,62 g de un producto racémico en bruto (BB7) en forma de un sólido de color amarillo. El material en bruto se sometió directamente a separación por SFC quiral para producir el enantiómero BB7b (2,72 g, segundo enantiómero en eluir) en forma de un sólido de color amarillo y el enantiómero BB7a (3,25 g, primer enantiómero en eluir) en forma de un sólido de color beige claro pero contaminado con BB7b. Se realizó una separación adicional por SFC quiral para producir 2,71 g de BB7a. MS (ESI): $m/z = 322,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ para ambos enantiómeros.

BB8

5-terc-butil-2-(4-piperidilmetil)oxazol; sal clorhidrato

Una solución de 4-[(5-terc-butiloxazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (167 mg, 518 μmol) en HCl 2 M en éter dietílico (2,59 ml, 5,18 mmol) se agitó a TA durante 5 h antes de que se añadieran otros 1,29 ml (2,59 mmol) de HCl 2 M en éter dietílico. La suspensión de color blanco se agitó a TA durante una noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, después se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (0,126 g, 94,0 %). MS (ESI): $m/z = 223,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etap a) bromuro de (5-terc-butiloxazol-2-il)metil-trifenil-fosfonio

A una solución de 2-(bromometil)-5-(terc-butil)oxazol (600 mg, 2,75 mmol, NR CAS 1334492-54-4) en éter dietílico (5 ml) se le añadió trifenilfosfina (722 mg, 2,75 mmol, NR CAS 603-35-0) y la mezcla se agitó a TA durante 64 h. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y después se filtró. La torta de filtro se lavó con un pequeño volumen de éter dietílico frío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (0,864 g, 65,4 %). MS (ESI): $m/z = 400,2$ $[\text{M}-\text{Br}+\text{H}]^+$.

Etap b) 4-[(5-terc-butiloxazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión enfriada con hielo de bromuro de (5-terc-butiloxazol-2-il)metil-trifenil-fosfonio (355 mg, 739 μmol) en THF (7 ml) se le añadió una solución 1 M de terc-butilato potásico en THF (738 μl , 738 μmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min. Después, a la solución de color naranja turbia se le añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (162 mg, 813 μmol , NR CAS 79099-07-3) y la agitación se continuó a 0 °C durante 15 min más, y después a TA durante 42 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa semisaturada de NH_4Cl y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 12 g usando un sistema MPLC eluyendo con un gradiente de n-heptano:EtOAc (100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (0,180 mg; 76,0 %). MS (ESI): $m/z = 321,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa c) *4-[(5-terc-butiloxazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de 4-[(5-terc-butiloxazol-2-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 562 μ mol) en MeOH (1 ml) y EtOAc (1 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (17,9 mg, 16,9 μ mol) y la suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1,3 bar durante 2 h. La suspensión se filtró en un microfiltro y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (0,167 g; 92,2 %). MS (ESI): m/z = 323,3 $[M+H]^+$.

BB12

4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-metil-piperidina; sal clorhidrato

A una solución de 4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (186 mg, 0,520 mmol) en EtOAc (1,5 ml) se le añadió HCl en EtOAc (4 M, 1,5 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 15 °C durante 3 h. La solución se concentró al vacío, después se secó por liofilización para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (64,0 mg, 0,220 mmol, rendimiento del 40,3 %). MS (ESI): m/z = 258 $[M+H]^+$.

Etapa a) *4-metil-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de 4-(hidroximetil)-4-metil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,14 mmol, NR CAS: 614730-97-1) en DCM (5 ml) se le añadieron NEt_3 (0,45 ml, 3,22 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,23 ml, 3,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se lavó dos veces con agua (3 ml cada vez) a 0 °C y se secó sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica se concentró al vacío para producir el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (766 mg, 2,46 mmol, 98,5 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 256 $[M-56+H]^+$.

Etapa b) *4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de 4-metil-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,46 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (620 mg, 1,9 mmol) y 2-cloro-4-fluorofenol (0,14 ml, 1,46 mmol) a 15 °C. La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó dos veces con salmuera (10 ml cada vez) y se secó sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto en bruto (0,7 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. y se secó por liofilización para dar el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (186 mg, 0,520 mmol, rendimiento del 35,5 %). MS (ESI): m/z = 302 $[M-56+H]^+$.

BB15

4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-fluoro-piperidina; sal clorhidrato

A una solución de 4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,610 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió HCl/EtOAc (0,4 ml, 3,6 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 15 °C durante 2,5 h. La solución se concentró al vacío, después se secó por liofilización para dar el

producto deseado en forma de un sólido de color blanco (136,7 mg, 75,4 %).

Etapa a) 4-fluoro-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,14 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron NEt_3 (0,45 ml, 3,22 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,23 ml, 3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se lavó dos veces con H_2O (3 ml cada vez) a 0 °C y se secó sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto en forma de un aceite incoloro (766 mg, 98,5 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 256 [\text{M}-56+\text{H}]^+$.

Etapa b) 4-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-fluoro-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (383 mg, 1,23 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (601 mg, 1,85 mmol), 2-cloro-4-fluorofenol (0,13 ml, 1,35 mmol) y 2-cloro-4-fluorofenol (0,13 ml, 1,35 mmol) a 15 °C. La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (5 ml cada vez) a 15 °C, las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con salmuera (5 ml cada vez), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa y se secó por liofilización para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (275 mg, 0,760 mmol, 61,5 %). MS (ESI): $m/z = 306 [\text{M}-56+\text{H}]^+$.

BB16

rac-(4aR,8aS)-6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una suspensión de rac-(4aR,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; sal diclorhidrato (450 mg, 1,96 mmol, BB1) en DMF seca (9 ml) enfriada hasta 0 °C en una atmósfera inerte se le añadieron DIPEA (787 mg, 1,06 ml, 6,09 mmol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (475 mg, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadieron piperidin-4-ilmetanol (271 mg, 2,36 mmol, NR CAS 6457-49-4) y DIPEA (381 mg, 515 μl , 2,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 14 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con una columna de 24 g de SiO_2 usando una mezcla eluyente de DCM y MeOH (del 5 % al 25 %). El producto en bruto se sometió a purificación por SFC para producir el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (338 mg). MS (ESI): $m/z = 298,3 [\text{M}+\text{H}]^+$.

BB17

4,4-difluoro-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidina; sal diclorhidrato

A una solución de 4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (453 mg, 1,07 mmol) en dioxano (2,5 ml) se le añadió HCl (solución 4,0 M en dioxano) (2,67 ml, 10,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Los volátiles se

retiraron al vacío para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (286 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 219,3$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,8 mmol, NR CAS: 158407-04-6) en DMF seca (4 ml) se le añadieron 4,4-difluoropiperidina; sal diclorhidrato (425 mg, 2,7 mmol) y Cs_2CO_3 (1,17 g, 3,59 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C con irradiación con microondas durante 60 min. Los materiales insolubles se retiraron por filtración, después el filtrado se concentró al vacío y el residuo en bruto obtenido se suspendió en DCM y se filtró a través de una capa de Celite para dar un aceite de color amarillo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de SiO_2 , usando una mezcla eluyente de n-heptano y EtOAc (del 10 % al 60 %) para producir el producto deseado en forma de un aceite incoloro (453 mg). El compuesto se llevó a continuación a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 319,3$ $[M+H]^+$.

BB19

N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina; sal bis(trifluoroacetato)

A una solución de 3-(((2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,42 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (5,53 g, 3,74 ml, 48,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (1,29 g). MS (ESI): $m/z = 313,5$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 3-(((2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A un matraz seco con tapón de goma se le añadieron en una atmósfera de nitrógeno 3-(aminometil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,852 g, 4,57 mmol), trietilamina (1,39 g, 1,91 ml, 13,7 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (1,11 g, 780 μl , 4,57 mmol) y DCM seco (28 ml). Al matraz enfriado con hielo (exotermia) se le añadió tetracloruro de titanio 1 M en DCM (2,29 ml, 2,29 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante una noche a TA, después se interrumpió cuidadosamente con una solución de NaCNBH_3 (862 mg, 13,7 mmol) en MeOH (8,79 g, 11,1 ml, 274 mmol) y se agitó durante una noche. La reacción se basificó con una solución sat. de NaHCO_3 . El material insoluble obtenido se retiró por filtración sobre Celite. El filtrado se extrajo con DCM, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en n-heptano para producir 3-(((2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo que se usó en la siguiente

etapa sin purificación adicional.

BB26

3-cloro-4-(4-piperidilmetoxi)benzonitrilo; sal clorhidrato

A una solución de 4-[(2-cloro-4-ciano-fenoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,860 mmol) en EtOAc (3 ml) se le añadió HCl en EtOAc (4 M, 2,0 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 15 °C durante 3 h. La solución se concentró al vacío, después se secó por liofilización para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (238 mg, 0,830 mmol, rendimiento del 96 %). MS (ESI): $m/z = 251 [M+H]^+$.

Etapa a) 4-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de N-Boc-4-piperidinmetanol (10,0 g, 46,5 mmol, 1 equiv.) en DCM (200 ml) se le añadió NEt_3 (7,04 g, 69,7 mmol), después se añadió cloruro de metansulfonilo (3,95 ml, 51,1 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en hielo-agua, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (50 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), y se concentraron al vacío. El residuo se usó directamente sin purificación. MS (ESI): $m/z = 238,1 [M+H]^+$.

Etapa b) 4-[(2-cloro-4-ciano-fenoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2,39 mmol) en DMF (7 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (855 mg, 2,62 mmol) y 3-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (0,25 ml, 2,39 mmol) a 15 °C. La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 ml) a 15 °C y se lavó tres veces con salmuera (8 ml cada vez), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo incoloro (0,75 g) se purificó por HPLC prep. y se secó por liofilización para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (531 mg, 1,51 mmol, 53,4 %). MS (ESI): $m/z = 295 [M-56+H]^+$.

BB27

4-((4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidina; sal clorhidrato

A una solución de 4-((4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1,29 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano; 3,22 ml, 12,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. Los volátiles se retiraron al vacío para dar el producto en bruto (362 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 234,2 [M+H]^+$.

Etapa a) 4-((4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,8 mmol, NR CAS: 158407-04-6) en DMF seca (4 ml) se le añadieron 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (293 mg, 2,16 mmol) y Cs_2CO_3 (1,17 g, 3,59 mmol). Después, la mezcla

de reacción se agitó a 80 °C durante 14 h. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se suspendió en DCM y se filtró a través de una capa de Celite para dar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida con una columna de SiO₂, usando una mezcla eluyente de n-heptano y EtOAc (del 10 % al 90 %). Esto produjo la primera fracción (301 mg) del producto deseado en forma de un aceite incoloro, y una segunda fracción (261 mg) de una mezcla del producto deseado con impurezas. La segunda fracción se sometió a purificación por SFC y el producto purificado se combinó con la primera fracción para producir 430 mg del producto deseado en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $m/z = 334,2$ $[M+H]^+$.

BB29

3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidina

Se añadió ácido trifluoroacético (2 g, 1,35 ml, 17,5 mmol) a una solución de 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 875 μ mol) en DCM (4,37 ml) y la solución se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el aceite pálido resultante (470 mg) se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución ac. de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (259 mg, 877 μ mol). MS (ESI): $m/z = 266,1$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)fenol (525 mg, 357 μ l, 2,67 mmol), 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,67 mmol, NR CAS: 142253-56-3) y trifenilfosfina (770 mg, 2,94 mmol) en DCM (13,4 ml) se le añadió gota a gota DIAD (594 mg, 571 μ l, 2,94 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se interrumpió mediante la adición de una solución ac. sat. de NaHCO₃ (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en EtOH (7 ml) y se añadió una solución homogénea de cloruro de zinc (218 mg, 1,6 mmol) en EtOH (2 ml, 0,5 M). La mezcla se agitó durante 30 min, tiempo durante el cual precipitó un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se retiró por filtración y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo con un precipitado de color blanco. El producto en bruto se inmovilizó en Isolute y se purificó por cromatografía en columna (40 g, EtOAc del 0 al 30 % en heptanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (764,6 mg, 1,99 mmol, 74,4 %). MS (ESI): $m/z = 310,1$ $[M-56+H]^+$.

BB30

clorhidrato de N-bencil-N-(2-hidroxietil)piperidin-4-carboxamida

A una solución de 4-(bencil(2-hidroxietil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,080 g, 221 μmol) en DCM (1 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (1,1 ml, 2,21 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h y después se concentró al vacío a 22 °C para producir el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (63 mg) (BB30). MS (ESI): m/z = 263,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa a) 4-(bencil(2-hidroxietil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo de vidrio de 10 ml, a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (0,1 g, 436 μmol) en DMF (2 ml) se le añadieron 2-(bencilamino)etan-1-ol (72,5 mg, 480 μmol), DIPEA (169 mg, 229 μl , 1,31 mmol) y HATU (182 mg, 480 μmol), se agitó a TA durante 1 h y se extrajo con $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 50 % al 100 % en n-heptano) para producir el compuesto en forma de un aceite de color amarillo claro (156 mg).

BB31**clorhidrato de N-bencilpiperidin-4-carboxamida**

Se disolvió 4-(bencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,138 g, 433 μmol) en DCM (1 ml) y se añadió HCl 2 M en éter dietílico (2,17 ml, 4,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El residuo se concentró al vacío para producir el compuesto (108 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): m/z = 219,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa a) 4-(bencilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo de vidrio de 10 ml, a ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (0,1 g, 436 μmol) en DMF (2 ml) se le añadieron fenilmetanamina (51,4 mg, 52,4 μl , 480 μmol), DIPEA (169 mg, 229 μl , 1,31 mmol) y HATU (182 mg, 480 μmol), se agitó a TA durante 2 h y se extrajo con $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 50 % al 100 % en n-heptano) para producir el compuesto en forma de un aceite incoloro (0,138 g).

BB32**4-((4-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidina; sal clorhidrato**

A una solución de 4-((4-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 311 μmol) en dioxano (1 ml) se le añadió HCl (solución 4,0 M en dioxano; 1,17 ml, 4,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. Los volátiles se retiraron al vacío para dar 84 mg de un producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 222,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa a) 4-((4-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,8 mmol, NR

CAS 158407-04-6) en DMF seca (4 ml) se le añadieron 4-(terc-butil)-1H-pirazol (268 mg, 2,16 mmol) y NaH (86,3 mg, 2,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 14 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de unas gotas de una solución ac. sat. de NH₄Cl y se transfirió a un embudo de decantación para repartirse entre DCM y una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con una columna de SiO₂, eluyendo con una mezcla de n-heptano y EtOAc (del 5 % al 60 %) para producir el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (102 mg). MS (ESI): m/z = 322,3 [M+H]⁺.

BB33

(2R,4aR,8aS)-2-metil-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

A una solución de 6-bencil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Isómero A, 1,10 g, 4,26 mmol) en EtOAc (16 ml) y MeOH (16 ml) se le añadió, en atmósfera de argón, Pd-C (227 mg, 213 µmol) y la suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) a 1 bar durante 24 h. La suspensión se filtró sobre un filtro Microglass y se lavó con 20 ml de EtOAc en una atmósfera de gas inerte. El filtrado se evaporó para dar BB33 en forma de un sólido incoloro (715 mg). MS (ESI): m/z = 170,8 [M+H]⁺. Nota: Solo se formó el enantiómero individual durante la reducción.

Etap a) 2-metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

A una solución de 3-aminopiridin-4-ol (2,5 g, 22,7 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 2-cloropropanoílo (3,03 g, 2,31 ml, 23,8 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después de la adición de K₂CO₃ (7,84 g, 56,8 mmol), la suspensión se calentó hasta 100 °C (baño de aceite) durante 20 h. La DMF se retiró al vacío, después se añadieron 100 ml de EtOAc, se agitó a TA durante 10 min, se lavó con 50 ml de H₂O, y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío para producir 3,72 g de 2-metil-4H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etap b) bromuro de 6-bencil-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-io

Una suspensión de 2-metil-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (3,72 g, 22,7 mmol) en DCM (32 ml) y MeOH (8 ml) se trató con (bromometil)benceno (4,65 g, 3,23 ml, 27,2 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 60 h. Se formó una suspensión, que se enfrió hasta 0 °C, se añadieron 20 ml de n-hexano y después el precipitado se filtró. El residuo se lavó con 15 ml de DCM frío/n-hexano para producir el compuesto en forma de un sólido de color blanquecino (5,2 g). MS (ESI): m/z = 255 [M+H]⁺.

Etap c) 6-bencil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

A una suspensión de bromuro de

6-bencil-2-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-io (5,2 g, 15,5 mmol) en EtOH (38 ml) se le añadió en porciones NaBH₄ (763 mg, 20,2 mmol) (exotermia, de 22 °C a 30 °C, suspensión de color amarillo). Después de que cesara la reacción exotérmica, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después a 60 °C durante 1 h y a 22 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó, se repartió entre H₂O y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con H₂O, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 120 g usando un sistema MPLC eluyendo con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 50 a 100 en 30 min) para proporcionar el compuesto en forma de un sólido de color amarillo claro (2,48 g) que podía usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa d) *6-bencil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona*

Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral (columna Chiralcel OD) usando una mezcla isocrática de EtOH (que contenía 0,05 % de NH₄OAc):n-heptano (10:90). Las fracciones se evaporaron para proporcionar los compuestos deseados en forma de sólidos de color amarillo claro (Isómero A 1,17 g, Isómero B 1,10 g).

BB34

N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina

En un matraz de dos bocas de 100 ml, se disolvió 3-(((2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de bencilo (0,913 g, 2,05 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió Pd/C al 10 % (109 mg, 102 µmol) en una atmósfera de argón. El matraz se purgó y se recargó con gas H₂ (3 veces). Después, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La suspensión se filtró sobre decalite, se concentró y el compuesto del título resultante (611 mg, aceite incoloro) se usó directamente para la siguiente etapa. MS (ESI): m/z = 313,4 [M+H]⁺.

Etapa a) *3-(((2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de bencilo*

A un matraz seco con tapón de goma se le añadieron 3-(aminometil)azetidin-1-carboxilato de bencilo (0,5 g, 2,27 mmol), NEt₃ (689 mg, 949 µl, 6,81 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (554 mg, 391 µl, 2,27 mmol) y DCM seco (15 ml). Se añadió tetracloruro de titanio 1 M en DCM (1,13 ml, 1,13 mmol) mediante una jeringa y el matraz se enfrió en un baño de hielo (exotermia). La reacción se agitó a TA durante una noche, se interrumpió cuidadosamente con una solución de NaCNBH₃ (428 mg, 6,81 mmol) en MeOH (4,36 g, 5,51 ml, 136 mmol) y ácido acético (0,1 ml) y se agitó a TA durante una noche. La reacción se basificó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y el material insoluble obtenido se retiró por filtración sobre Celite. El filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por

cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en n-heptano) para producir el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (913 mg). MS (ESI): $m/z = 447,2$ $[M+H]^+$.

BB35

N-(azetidin-3-ilmetil)-1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-amina

En un matraz de dos bocas de 100 ml, se disolvió 3-(((1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de bencilo (0,660 g, 1,48 mmol) en EtOAc (20 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Pd/C al 10 % (78,5 mg, 73,8 μ mol) en una atmósfera de argón. El matraz se purgó y se recargó con gas H_2 (3 veces). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. El análisis por LC-MS mostró una mezcla del producto del título

N-(azetidin-3-ilmetil)-1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-amina junto con los productos secundarios deshalogenados

N-(azetidin-3-ilmetil)-1-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-amina y N-(azetidin-3-ilmetil)-1-fenil-2,2,2-trifluoroetan-1-amina. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite, se concentró al vacío y se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa a) 3-[[[1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoro-etiliden]amino]metil]azetidin-1-carboxilato de bencilo

A un matraz seco con tapón de goma se le añadieron, en atmósfera de nitrógeno, 3-(aminometil)azetidin-1-carboxilato de bencilo (0,500 g, 2,27 mmol, NR CAS 1016731-24-0), NEt_3 (689 mg, 949 μ l, 6,81 mmol), 1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (556 mg, 2,27 mmol) y DCM seco (16,4 ml). Se añadió tetracloruro de titanio (solución 1 M en DCM; 1,13 ml, 1,13 mmol) mediante una jeringa al matraz enfriado con hielo (exotermia). La reacción se agitó a TA durante una noche, se interrumpió cuidadosamente con una solución de $NaCNBH_3$ (428 mg, 6,81 mmol) en MeOH (4,36 g, 5,51 ml, 136 mmol) y se agitó durante 6 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había interrumpido en la imina.

La reacción se basificó con $NaHCO_3$ sat. El material insoluble obtenido se filtró sobre Celite y el filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (1 g).

Etapa b) 3-(((1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de bencilo

En un matraz de dos bocas de 25 ml, se disolvió 3-[[[1-(2,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoro-etiliden]amino]metil]azetidin-1-carboxilato de bencilo (1 g, 2,25 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron ácido acético (135 mg, 129 μ l, 2,25 mmol) y $NaCNBH_3$ (423 mg, 6,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 6 h. La reacción se basificó con $NaHCO_3$ sat. El material insoluble obtenido se filtró sobre Celite y el filtrado se extrajo con DCM.

Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (660 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

BB36

cis-4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidina; sal clorhidrato

Se disolvió cis-4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 321 μmol) en DCM (2 ml) y se añadió HCl 2 M en éter (161 μl , 321 μmol). La reacción se agitó a TA durante 6 h, y después el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto (94 mg, espuma incolora) se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI): $m/z = 258,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Etapa a) cis-4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Reacción de Mitsunobu: En un matraz de sulfonación de cuatro bocas de 50 ml en atmósfera de argón, se disolvió cis-4-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (840 mg, 3,66 mmol) en THF (15 ml), y se añadieron 2-cloro-4-fluorofenol (590 mg, 4,03 μl , 4,03 mmol) y trifenilfosfina (1,06 g, 4,03 mmol). La solución transparente se agitó durante 5 min a TA, después se enfrió hasta 0-2 °C y se añadió DEAD (702 mg, 638 μl , 4,03 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 2-4 °C durante 1 h, y después se agitó durante una noche a TA. Se añadieron 50 ml de éter dietílico, la mezcla se lavó con 2 x 25 ml de agua, 3 x 20 ml de NaOH 1 N, 1 x 20 ml de salmuera, la fase orgánica se secó con Mg_2SO_4 , y después de retirar el disolvente al vacío, se obtuvieron 2,7 g de aceite de color amarillo. Para retirar el óxido de trifenilfosfina, el residuo se agitó en n-heptano/éter dietílico durante 30 min, los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró al vacío, para obtener 1,8 g de producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 30 % en heptano, 40 min): cis-4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 1,21 g de sólido de color blanco.

BB39

3-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato

A una solución de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (415 mg, 1,14 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,3 g, 875 μl , 11,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Los volátiles se retiraron al vacío para producir 455 mg de un aceite de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 266,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa a) 3-((2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 1,15 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió terc-butoxido potásico (solución 1,65 M en THF, 735 μl , 1,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min seguido de la adición de 1-(bromometil)-2-fluoro-

4-(trifluorometoxi)benceno (315 mg, 1,15 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución ac. 1 M de NaHCO₃, la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y se evaporaron a sequedad para producir 418 mg del producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 310,1 [M-56+H]⁺.

BB40

N-(azetidin-3-il)-2-cloro-4-fluoro-benzamida; sal trifluoroacetato

A una solución de 3-[(2-cloro-4-fluoro-benzoil)amino]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (346 mg, 1,05 mmol) en DCM (3,5 ml) se le añadió TFA (0,7 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto (600 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (TFA al 0,1 % en H₂O y MeCN) y se secó por liofilización para dar el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (223 mg, 0,650 mmol, rendimiento del 59,2 %). MS (ESI): m/z = 229 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-[(2-cloro-4-fluoro-benzoil)amino]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico (500 mg, 2,86 mmol), 1-Boc-3-(amino)azetidina (493 mg, 2,86 mmol) y DMAP (35,0 mg, 0,290 mmol) en THF (10 ml) se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (714 mg, 3,72 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 30 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó tres veces con salmuera (10 ml cada vez) y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto en bruto (0,72 g) en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. y se secó por liofilización para dar el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (546 mg, 1,66 mmol, rendimiento del 57,9 %). MS (ESI): m/z = 273 [M-56+H]⁺.

BB41

N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-N-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etanamina; sal trifluoroacetato

A una solución de 3-((metil(2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,256 g, 600 µmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,37 g, 925 µl, 12 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (268 mg). MS (ESI): m/z = 327,4 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-((metil(2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A un matraz seco con tapón de goma y tamices moleculares de 3 Å se le añadieron, en

atmósfera de nitrógeno, 3-((metilamino)metil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 293 μ l, 1,5 mmol), TEA (455 mg, 626 μ l, 4,49 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (363 mg, 255 μ l, 1,5 mmol) y DCM seco (9,86 ml). Se añadió tetracloruro de titanio 1 M en DCM (749 μ l, 749 μ mol) mediante una jeringa al matraz enfriado con hielo (exotermia). La reacción se agitó a TA durante una noche, se interrumpió cuidadosamente con una solución de NaCNBH₃ (282 mg, 4,49 mmol) en MeOH (3,64 ml, 89,9 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La reacción se basificó con una solución sat. de NaHCO₃. El material insoluble obtenido se filtró sobre Celite y el filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en n-heptano) y se usó directamente para la siguiente etapa.

BB42

clorhidrato de N-metil-N-(piperidin-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-carboxamida

A una solución de 4-(N-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,301 g, 706 μ mol) en DCM (2 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (3,53 ml, 7,06 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche y después se concentró al vacío a 22 °C para dar 256 mg de BB42 en forma de un sólido de color blanquecino, MS (ESI): m/z = 327,2 [M+H]⁺

Etapa a) *4-(N-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

En un tubo de vidrio de 20 ml, a ácido 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-carboxílico (177 mg, 770 μ mol) en DMF (5 ml) se le añadieron HATU (293 mg, 770 μ mol) y DIPEA (271 mg, 367 μ l, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después se añadió 4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 700 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua/DCM. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 100 % en heptano) para producir el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (301 mg). MS (ESI): m/z = 371,2 [M-56+H]⁺

BB43

2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-metil-N-(piperidin-4-il)acetamida; sal clorhidrato

A una solución de 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-metilacetamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,301 g, 692 μ mol) en DCM (2 ml) se le añadió HCl (3,46 ml, 6,92 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 días y después se concentró al vacío a 22 °C para producir 252 mg de BB43 en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI): m/z = 335,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-metilacetamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo de vidrio de 20 ml, a ácido 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)acético (184 mg, 770 μ mol) en DMF (5 ml) se le añadieron HATU (293 mg, 770 μ mol), DIPEA (271 mg, 367 μ l, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después se añadió 4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,150 g, 700 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se extrajo con agua/DCM. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 100 % en heptano) para producir 4-(2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-metilacetamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro, 301 mg, MS (ESI): $m/z = 379,1$ $[M-56+H]^+$

BB44**2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-metil-N-(piperidin-4-il)acetamida; sal clorhidrato**

Se sintetizó a partir de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)acético y 4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Para más detalles, véase la síntesis de BB43. MS (ESI): $m/z = 335,1$ $[M+H]^+$.

BB46**3-metil-5-(piperidin-4-ilmetoxi)-2-(trifluorometil)piridina; sal diclorhidrato**

En un tubo de 25 ml, se disolvió 4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (87 mg, 232 μ mol) en DCM (2 ml) y después se añadió HCl en éter 2 M (697 μ l, 1,39 mmol), la mezcla de reacción se agitó 12 h a TA. La mezcla se concentró al vacío, produciendo 80 mg de BB46 en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $m/z = 275,2$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo de 5 ml, se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80,7 mg, 375 μ mol) en DMF (1,5 ml) y después se añadió NaH al 60 % en aceite (18 mg, 450 μ mol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 20 min, después se añadió 5-bromo-3-metil-2-(trifluorometil)piridina (90 mg, 60 μ l, 375 μ mol) y se agitó durante 2 h a TA, produciendo una solución de color pardo. Se añadieron 10 ml de NH_4Cl sat., se extrajo con agua/acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$, y el disolvente se retiró a 40 °C/150 mbar. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 al 40 % en n-heptano, en 35 min) para producir 87 mg de 4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI): $m/z = 319,2$ $[M-56+H]^+$

BB58**N-(azetidin-3-ilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etan-1-amina**

En un matraz de dos bocas de 100 ml, se combinó 3-(((1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de bencilo (707 mg,

1,64 mmol) con THF (5 ml) y MeOH (5 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Pd/C al 10 % (87,3 mg, 82,1 μ mol) en una atmósfera de argón. El matraz se purgó y se recargó con H₂ (3 veces). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite, se concentró y se usó directamente para la siguiente etapa. Aceite incoloro (472 mg). MS (ESI): m/z = 263,2 [M+H]⁺ (el orto-cloro se perdió durante la hidrogenación).

Etapa a:) 3-(((1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de bencilo

A un matraz seco en una corriente de nitrógeno se le añadieron 3-(aminometil)azetidin-1-carboxilato de bencilo (0,5 g, 2,27 mmol), trietilamina (689 mg, 949 μ l, 6,81 mmol), 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (519 mg, 2,27 mmol) y DCM seco (15 ml). Se añadió tetracloruro de titanio 1 M en DCM (1,13 ml, 1,13 mmol) mediante una jeringa al matraz enfriado con hielo (exotermia). La reacción se agitó durante una noche a TA, se interrumpió cuidadosamente con una solución metanólica de cianoborohidruro sódico (428 mg, 6,81 mmol) en metanol (4,36 g, 5,51 ml, 136 mmol) + ácido acético (0,1 ml) y se agitó durante una noche a TA. La reacción se basificó con NaHCO₃ sat. El material insoluble obtenido se retiró por filtración sobre Celite, el filtrado se extrajo con DCM, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Purificación: El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, EtOAc del 0 % al 50 % en heptano) para producir 707 mg de 3-(((1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)azetidin-1-carboxilato de bencilo en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): m/z = 431,2 [M+H]⁺.

BB59

2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)bencil)etan-1-amina; sal clorhidrato

A una solución de 4-(2,2,2-trifluoro-1-((3-(trifluorometil)bencil)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,140 g, 318 μ mol) en DCM (2 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (1,59 ml, 3,18 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche y después se concentró al vacío a 22 °C para producir 119 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI): m/z = 340,8 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-(2,2,2-trifluoro-1-((3-(trifluorometil)bencil)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 4-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,150 g, 531 μ mol) y 3-(trifluorometil)benzaldehído (92,5 mg, 71,1 μ l, 531 μ mol) en 1,2-DCE (1 ml) se agitó durante 1 hora a TA. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (225 mg, 1,06 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 100 % en heptano) para producir 145 mg del compuesto deseado en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): m/z = 383,1 [M-56+H]⁺

BB69**2-metil-3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato**

A una solución de 2-metil-3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,36 g, 1,04 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,19 g, 10,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para producir BB69 en forma de un aceite de color amarillo claro, 399 mg, mezcla de los cuatro estereoisómeros. MS (ESI): $m/z = 246,1$ $[M+H]^+$.

Etapas a) 2-metil-3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de dos bocas de 25 ml, se disolvió 3-hidroxi-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (215 mg, 1,15 mmol) en DMF (5 ml) para dar una solución incolora. A 0 °C, se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (41,8 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Después, se añadió 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (0,250 g, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de NH_4Cl sat. y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 70 % en heptano) para producir 360 mg de 2-metil-3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $m/z = 290,1$ $[M-56+H]^+$

BB87**4-metilbencensulfonato de 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo**

A una solución de (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metanol (100 mg, 72,5 μ l, 515 μ mol, Equiv.: 1) en DCM (2,58 ml) se le añadieron anhídrido p-toluensulfónico (185 mg, 567 μ mol), DIPEA (79,9 mg, 108 μ l, 618 μ mol) y DMAP (6,29 mg, 51,5 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 0 °C y durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo (178 mg) que se usó sin purificación adicional.

De forma análoga a BB39, y a menos que se indique lo contrario, los intermedios mostrados en la siguiente tabla se prepararon a partir de bromuros de bencilo disponibles en el mercado o de los intermedios de tosilato preparados y los componentes básicos de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo correspondientes.

BB N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/z
BB37	3-((2-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-2-cloro-4-(trifluorometil)benceno	266,1 $[M+H]^+$
BB38	3-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno	232,1 $[M+H]^+$

BB45	3-((3-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato	4-(bromometil)-2-metoxi-1-(trifluorometil)benceno	262,2 [M+H] ⁺
BB56	3-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato	4-metilbencensulfonato de 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo (BB87)	250,1 [M+H] ⁺
BB60	3-((3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato	4-(bromometil)-2-cloro-1-(trifluorometil)benceno	266,1 [M+H] ⁺
BB62	3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-3-(trifluorometil)azetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno y 3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS: 398489-42-4)	318,3 [M+H] ⁺
BB63	3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-3-metilazetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno y 3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS: 1104083-23-9)	264,1 [M+H] ⁺
BB64	3-((2,4-difluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-2,4-difluoro-5-(trifluorometil)benceno	268,1 [M+H] ⁺
BB65	3-((2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato	2-(bromometil)-1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	250,1 [M+H] ⁺
BB66	3-((2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato	4-(bromometil)-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno	250,1 [M+H] ⁺
BB67	3-((2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-2-metoxi-4-(trifluorometil)benceno	262,2 [M+H] ⁺
BB68	3-((4-cloro-2-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; sal trifluoroacetato	1-(bromometil)-4-cloro-2-(trifluorometil)benceno	266,2 [M+H] ⁺
BB88	3-[(2,4-diclorofenil)metoxil]azetidina	1-(bromometil)-2,4-dicloro-benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB170	3-((3,4-diclorobencil)oxi)azetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-1,2-dicloro-benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB171	3-((2,5-diclorobencil)oxi)azetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	2-(bromometil)-1,4-dicloro-benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB172	3-((3-(trifluorometoxi)bencil)oxi)azetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	3-(bromometil)-trifluorometoxi-benceno	248,1 [M+H] ⁺
BB173	2-metil-3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	3-hidroxi-2-metilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(bromometil)-1-metil-2-(trifluorometil)benceno	266,2 [M+H] ⁺
BB178	3-(((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)azetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo y 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	264,2 [M+H] ⁺
BB180	[4-(azetidin-3-iloximetil)-3-fluorofenil]-pentafluoro- $\square$ 6-sulfano; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-3-fluorofenil)pentafluoro- $\square$ 6-sulfano	308,2 [M+H] ⁺
BB185	3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-3-(trifluorometil)pirrolidina; 2,2,2-trifluoroacetato	3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	332,2 [M+H] ⁺
BB187	3-[[2,4-	1-(bromometil)-2,4-	336,2

	bis(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina	bis(trifluorometil)benceno	[M+H] ⁺
BB188	3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina	1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno	246,1 [M+H] ⁺
BB189	3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]azetidina	1-(bromometil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)benceno	262,1 [M+H] ⁺
BB190	2-metil-3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]azetidina	1-(bromometil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)benceno y 3-hidroxi-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo	276,2 [M+H] ⁺
BB191	2-metil-3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina	1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno y 3-hidroxi-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo	260,2 [M+H] ⁺
BB207	3-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina; 4-metilbencensulfonato	1-(clorometil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (NR CAS 248262-29-5)	250,2 [M+H] ⁺
BB212	3-[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]azetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno	Se usó sin purificación
BB217	3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-1-metil-2-(trifluorometil)benceno. tBuOK como base	246,2 [M+H] ⁺

De forma análoga a BB29, los intermedios BB20, BB25 y BB61 de la siguiente tabla se prepararon a partir de fenoles disponibles en el mercado. Cuando se indican sales trifluoroacetato, el producto en bruto resultante de la concentración de la mezcla de reacción se usó directamente sin neutralización ni purificación adicionales.

BB N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/z
BB20	3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)azetidina; sal trifluoroacetato	2-fluoro-4-(trifluorometil)fenol (NR CAS: 77227-78-2)	250,1 [M+H] ⁺
BB25	3-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)azetidina	2-cloro-4-fluorofenol (NR CAS: 1996-41-4)	216,1 [M+H] ⁺ (se purificó por RP-HPLC)
BB61	3-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)-3-fluoroazetidina; sal trifluoroacetato	2-cloro-4-fluorofenol (NR CAS: 1996-41-4) y 3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (CAS: 1126650-66-5)	234,1 [M+H] ⁺

De forma análoga a BB26, los intermedios BB21 – BB24 y BB28 de la siguiente tabla se prepararon a partir de los fenoles disponibles en el mercado.

BB N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/z
BB21	4-((4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidina; sal clorhidrato	4-fluoro-2-(trifluorometil)fenol (CAS: 130047-19-7)	278,1 [M+H] ⁺
BB22	4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]piperidina; sal clorhidrato	2-fluoro-4-(trifluorometil)fenol (CAS: 77227-78-2)	278,0 [M+H] ⁺
BB23	4-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidina; sal clorhidrato	2-cloro-4-(trifluorometil)fenol (CAS: 35852-58-5)	294,1 [M+H] ⁺
BB24	5-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo; sal clorhidrato	5-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (CAS: 91407-41-9)	235,1 [M+H] ⁺
BB28	4-[(4-fluoro-2-metil-fenoxi)metil]piperidina; sal clorhidrato	4-fluoro-2-metilfenol (CAS: 452-72-2)	224,0 [M+H] ⁺
BB170	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((3,4-diclorobencil)oxi)azetidina	4-(bromometil)-1,2-dicloro-benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB171	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2,5-diclorobencil)oxi)azetidina	2-(bromometil)-1,4-dicloro-benceno	232,1 [M+H] ⁺
BB172	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((3-(trifluorometoxi)bencil)oxi)azetidina	3-(bromometil)-trifluorometoxi-benceno	248,1 [M+H] ⁺
BB173	2,2,2-trifluoroacetato de 2-metil-3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina	3-hidroxi-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(bromometil)-1-metil-2-(trifluorometil)benceno	266,2 [M+H] ⁺
BB178	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)azetidina	3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo y 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	264,2 [M+H] ⁺
BB180	Ácido 2,2,2-trifluoroacético de [4-(azetidina-3-iloximetil)-3-fluorofenil]-pentafluoro- α -6-sulfano	(4-bromometil)-3-fluorofenil)pentafluoro- α -6-sulfano	308,2 [M+H] ⁺
BB185	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-3-(trifluorometil)pirrolidina	3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	332,2 [M+H] ⁺
BB187	3-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina	1-(bromometil)-2,4-bis(trifluorometil)benceno	336,2 [M+H] ⁺
BB188	3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina	1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno	246,1 [M+H] ⁺
BB189	3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]azetidina	1-(bromometil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)benceno	262,1 [M+H] ⁺
BB190	2-metil-3-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]azetidina	1-(bromometil)-2-metil-4-(trifluorometoxi)benceno y 3-hidroxi-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo	276,2 [M+H] ⁺
BB191	2-metil-3-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina	1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno y 3-hidroxi-2-metilazetidina-1-	260,2 [M+H] ⁺

		carboxilato de terc-butilo	
BB207	3-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina; 4-metilbencensulfonato	1-(clorometil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (NR CAS 248262-29-5)	250,2 [M+H] ⁺
BB212	3-[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]azetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno	Se usó sin purificación
BB217	3-((4-metil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina; 2,2,2-trifluoroacetato	4-(bromometil)-1-metil-2-(trifluorometil)benceno. tBuOK como base	246,2 [M+H] ⁺
BB218	2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)tio)azetidina	3-mercaptoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo y 2-(bromometil)-1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno	266,2 [M+H] ⁺

Método D1

BB9

4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal trifluoroacetato

Una mezcla de 4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (750,0 mg, 1,97 mmol) en DCM (20 ml) y TFA (0,76 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en H₂O (20 ml) y se lavó dos veces con EP:AE = 10:1 (20 ml cada vez). La capa acuosa se liofilizó para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (716 mg, 1,82 mmol, 87,8 %). MS (ESI): m/z = 280,1 [M+H]⁺.

Etapas a) 4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-cloro-4-(trifluorometil)fenol (500 mg, 2,54 mmol), 1-Boc-4-hidroxipiperidina (768 mg, 3,82 mmol) y trifenilfosfina (1334 mg, 5,09 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 0 °C hasta que se disolvió completamente. Se añadió lentamente gota a gota DIAD (1542 mg, 7,63 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (760 mg, 2 mmol, rendimiento del 78,7 %). MS (ESI): m/z = 324,0 [M-56+H]⁺.

BB57

3-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)azetidina; sal trifluoroacetato

A una solución de 3-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (158 mg, 435 µmol) en DCM (1,74 ml) se le añadió TFA (793 mg, 536 µl, 6,96 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 3-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)azetidina; sal trifluoroacetato (202 mg, 434 µmol, rendimiento del 99,7 %) en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 264,1 [M+H]⁺.

Etapas a) 3-(((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 534 μmol) en THF seco (2,67 ml) se le añadió una solución 1,65 M de terc-butoxido potásico en THF (340 μl , 561 μmol) y la mezcla de reacción turbia se agitó a TA durante 15 min seguido de la adición de 1-(bromometil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benceno (137 mg, 534 μmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción en bruto se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución ac. sat. de NaHCO_3 , la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad para producir un aceite transparente. El producto en bruto se inmovilizó en Isolute y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc del 0 al 30 % en heptanos para proporcionar 3-(((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (158 mg, 413 μmol , rendimiento del 77,3 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $m/z = 308,1$ $[\text{M}-56+\text{H}]^+$

Método D2

BB10

4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal de ácido fórmico

Una mezcla de 4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (440 mg, 0,610 mmol) y 5,0 ml de HCl 4 M en EtOAc en EtOAc (10 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en H_2O (5 ml), se lavó dos veces con EP:AE (3:1; 10 ml cada vez) y las capas se separaron. La capa acuosa se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (124 mg, 0,350 mmol, rendimiento del 65,3 %). MS (ESI): $m/z = 312,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etaa a) 4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,19 mmol), bromuro de ciclopentilo (266 mg, 1,78 mmol), $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (13,4 mg, 0,010 mmol, NR CAS 870987-63-6), $\text{NiCl}_2\cdot\text{glima}$ (0,77 mg, 0,060 mmol), dtbbpy (19,2 mg, 0,070 mmol, NR CAS 72914-19-3), TTMSS (296 mg, 1,19 mmol, NR CAS 1873-77-4) y Na_2CO_3 (252 mg, 2,38 mmol) en DMF (20 ml) se desgasificó burbujeando una corriente de argón durante 20 min. La mezcla de reacción se irradió con Blue LED (4×1) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O y después se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml cada vez). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto en forma de un aceite incoloro (460 mg, 1,12 mmol, 53,8 %). MS (ESI): $m/z = 354,1$ $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

Etaa b) 4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil] piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-[[2-ciclopentil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-

butilo (460 mg, 0,640 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añadió Pd/C húmedo (40 mg) y después la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h en atmósfera de H₂ (1520 mmHg). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto en forma de un aceite incoloro (460 mg, 1,12 mmol, 99,5 %). MS (ESI): m/z = 356,1 [M+H-56]⁺.

BB11

2-(4-piperidilmetil)-1,3-benzoxazol; sal de ácido fórmico

Una solución de 2-aminofenol (1,0 g, 9,16 mmol) y ácido 1-Boc-4-piperidilacético (2,68 g, 11 mmol) en ácido polifosfórico (2,2 g) se agitó a 180 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con una mezcla de una solución acuosa 12 M de NH₄OH y hielo para alcanzar pH > 7, y después se extrajo tres veces con EtOAc (10 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color pardo (251 mg, 0,960 mmol, 9,7 %). MS (ESI): m/z = 217,2 [M+H]⁺.

Método D3

BB13

4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)fenoxi]piperidina; sal clorhidrato

Una solución de 4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1000 mg, 2,37 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (50 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (845 mg, 2,35 mmol, 96,2 %). MS (ESI): m/z = 322,0 [M+H]⁺.

Etap a) 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 3-bromo-4-clorofenol (1000 mg, 4,82 mmol), 1-Boc-4-hidroxipiperidina (1164 mg, 5,78 mmol) y trifenilfosfina (2529 mg, 9,64 mmol) se agitó en THF (10 ml) hasta que se disolvió completamente. Después, se añadió lentamente gota a gota DIAD (1948 mg, 9,64 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (1300 mg, 3,33 mmol, 69,0 %). MS (ESI): m/z = 336,0 [M-56+H]⁺.

Etap a b) 4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1150 mg, 2,94 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (506 mg, 3,24 mmol), Na₂CO₃ (1248 mg, 11,8 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (340 mg, 0,290 mmol, NR CAS 14221-01-3) y la mezcla se agitó a 110 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc - EP al 5-20 % para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (1100 mg, 2,6 mmol, 88,5 %). MS (ESI): m/z

= 366,1 [M-56+H]⁺.

BB14

4-[[2-(1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal trifluoroacetato

A una mezcla de 4-[[2-(1-terc-butoxicarbonilpirazol-4-il)-4-(trifluorometil) fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150,0 mg, 0,290 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío y después se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro (149 mg, 0,280 mmol, rendimiento del 85,1 %). MS (ESI): m/z = 310,0 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-[[2-(1-terc-butoxicarbonilpirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,43 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (846 mg, 2,86 mmol) y K₂CO₃ (592 mg, 4,28 mmol) en DMF (10 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo claro (520 mg, 1,02 mmol, rendimiento del 71,8 %). MS (ESI): m/z = 308,1 [M+H]⁺.

Etapa b) 4-[[2-(1-terc-butoxicarbonilpirazol-4-il)-4-(trifluorometil) fenil]metil] piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[[2-(1-terc-butoxicarbonilpirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenil] metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,350 mmol) y Pd/C húmedo (18 mg) en EtOAc (10 ml) se agitó a 30 °C durante 24 h en atmósfera de H₂ (~1520 mm de Hg). La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto en forma de un aceite de color pardo (150 mg, 0,290 mmol, 83 %). MS (ESI): m/z = 354,1 [M-56-100+H]⁺.

BB18

4-[2-(2-clorofenil)etinil]piperidina

A una suspensión de 4-((2-clorofenil)etinil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,05 g, 0,156 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,391 ml, 1,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trituró en éter diisopropílico, se retiró por filtración y se secó adicionalmente a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco como la sal clorhidrato (0,02 g, 50 %). MS (ESI): m/z = 220,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-[2-(2-clorofenil)etinil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de 4-etinilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,478 mmol, NR CAS 287192-97-6), 1-bromo-2-

clorobenceno (0,084 ml, 0,717 mmol), yoduro de cobre (I) (0,002 g, 0,009 mmol), TEA (0,666 ml, 4,78 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,027 g, 0,038) en THF (2,8 ml) se desgasificó durante 5 min en atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla se retiró por filtración sobre una capa de Dicalite, se lavó con EtOAc y las aguas madre se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/n-heptano al 0-50 % para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 33 %). MS (ESI): $m/z = 264,1$ [$M-56+H$]⁺.

BB48a

4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución desgasificada de 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4465 mg, 22,6 mmol, NR CAS 159635-49-1) en 9-BBN (45,3 ml, 22,6 mmol) se sometió a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se añadió a una solución de 4-bromo-3-fluorobenzotrifluoruro (5,0 g, 20,6 mmol, NR CAS 40161-54-4), Pd(dppf)Cl₂ (1514 mg, 2,06 mmol) y K₂CO₃ (5687 mg, 41,1 mmol) en DMF (50 ml) y agua (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 5 h. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua, el pH se ajustó a 11 con una solución acuosa al 10 % de NaOH y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con salmuera y Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (gel de sílice, EP:EtOAc = 10:1 a 5:1) para dar el compuesto en forma de un sólido de color amarillo claro (240 mg, 3,2 %). MS (ESI): $m/z = 306$ [$M+H-56$]⁺.

BB51a

Una mezcla de 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1000 mg, 2,62 mmol) y PtO₂ (100 mg, 0,440 mmol) en EtOAc (20 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h en atmósfera de H₂ (1520 mmHg). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para formar el compuesto en forma de un sólido de color amarillo claro (940 mg, 93,5 %). MS (ESI): $m/z = 328,2$ [$M+H$]⁺.

Etapas a) 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno

Una mezcla de 2-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)benceno (5,5 g, 23,0 mmol, NR CAS 128-08-5), peróxido de benzoilo (835 mg, 3,45 mmol) y NBS (4,07 g, 23,01 mmol) en CCl₄ (50,0 ml, 23,0 mmol) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo dos veces con DCM (20 ml cada vez). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (7,1 g, 97 %).

Etapas b) 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno

Una mezcla de 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (7,1 g, 22,3 mmol) y fosfito de trietilo (30 ml) se agitó a 155 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío para retirar el fosfito de trietilo, el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EP:EtOAc = 100:1 a 10:1) para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (8 g, 95,5 %).

Etapas c) 4-(2-bromo-4-(trifluorometil)benciliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno (6,9 g, 18,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadió hidruro sódico (2,21 g, 55,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió 1-Boc-4-piperidona (7,33 g, 36,79 mmol, NR CAS 79099-07-3) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EP:AE = 100:1 a 50:1) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (4 g, 51,7 %). MS (ESI): m/z = 365,9 [M-56+H]⁺.

Etapas d) 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil] metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 4,76 mmol), ácido ciclopropilborónico (818 mg, 9,52 mmol, NR CAS 411235-57-9) y carbonato potásico (1973 mg, 14,3 mmol) en DMF (10 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo claro (1020 mg, rendimiento del 56,2 %). MS (ESI): m/z = 326,0 [M-56+H]⁺.

BB53a

3-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de N-Boc-3-hidroxi-pirrolidina (1,0 g, 5,34 mmol) y bromuro de 4-clorobencilo (1,32 g, 6,41 mmol) en ACN (10 ml) se le añadió carbonato potásico (1,48 g, 10,68 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Después, la mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc (10 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (326 mg, rendimiento del 19,6 %) MS (ESI): m/z = 256,0 [M-56+H]⁺.

Método D4

BB70

3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidina

A una solución de 3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,58 mmol, BB70a) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1,0 ml, 0,950 mmol) a 25 °C, y la reacción se agitó a esta temperatura durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto en forma de un sólido incoloro (150 mg, 0,690 mmol, 43,8 %). MS (ESI): $m/z = 218,1 [M+H]^+$.

BB72a**4-(4-cloro-3-ciclopropil-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución de 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,28 mmol, BB90), carbonato potásico (354 mg, 2,56 mmol) y ácido ciclopropilborónico (121 mg, 1,41 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) (187,28 mg, 0,260 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua y después con salmuera, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc - EP al 5-10 %) para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo claro (220 mg, 48,9 %). MS (ESI): $m/z = 296,1 [M-56+H]^+$.

BB73a**4-(4-cloro-3-morfolino-fenoxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución de 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,28 mmol, BB90), carbonato de cesio (834 mg, 2,56 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (159 mg, 0,260 mmol) y morfolina (112 mg, 1,28 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (187 mg, 0,260 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua y después con salmuera, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de EtOAc-PE al 5 %-10 %) para dar el compuesto deseado (360 mg, rendimiento del 70,9 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 397,1 [M + H]^+$.

BB74a**4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución de 4-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 4,71 mmol, BB74b) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota metiluro de litio (11,8 ml, 18,9 mmol) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h y después se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada vez). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado

se concentró al vacío para producir el compuesto en forma de un sólido de color amarillo claro (780 mg, 46 %). MS (ESI): $m/z = 260,1$ $[M-100+H]^+$.

BB75a

4-[2-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de cianuro de zinc (2214 mg, 18,9 mmol) y 4-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1600 mg, 3,77 mmol, BB74b) en DMA (30 ml) se le añadieron dppf (627 mg, 1,13 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,97 ml, 11,3 mmol), polvo de Zinc (245 mg, 3,77 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1036 mg, 1,13 mmol) a 20 °C, y después la mezcla se agitó a 140 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se filtró. El filtrado se vertió en agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada vez). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (2,3 g, en bruto). MS (ESI): $m/z = 315,0$ $[M-56+H]^+$.

BB76a

4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de hexacloroetano (2,47 g, 10,4 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron trifenilfosfina (3,28 g, 12,5 mmol) y NEt_3 (4,65 ml, 33,4 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 min, después se añadió 4-[2-[(3-hidroxi-4-piridil)amino]-2-oxo-etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 4,17 mmol) y se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para retirar el tolueno, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EP:EtOAc = 10:1 a 1:0) para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (814 mg, rendimiento del 21 %). MS (ESI): $m/z = 318,1$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 4-[2-[(3-hidroxi-4-piridil)amino]-2-oxo-etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 4-aminopiridin-3-ol (3,0 g, 27,3 mmol) y ácido 1-Boc-4-piperidilacético (7,95 g, 32,7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron HOBt (6,26 g, 40,9 mmol), EDCI (6,34 g, 40,87 mmol) y NEt_3 (11,39 ml, 81,74 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h. Después, la mezcla se concentró, el residuo se recogió en agua (100 ml) y después se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada vez). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa y se liofilizó para dar dos lotes del compuesto deseado. El lote 1 en forma de un sólido incoloro (1,2 g, pureza del 85 %, 11,1 %) y el lote 2 en forma de un sólido incoloro (520 mg, pureza del 76,7 %, rendimiento del 4,4 %). MS (ESI): $m/z = 336,1$ $[M+H]^+$ para los dos lotes.

BB77**4-cloro-3-(2-piperidin-4-iletinil)piridina**

El intermedio BB77 se preparó de forma análoga a BB18, pero usando 3-bromo-4-cloro-piridina en la etapa a), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. MS (ESI): $m/z = 221,1$ $[M+H]^+$.

BB78**3-cloro-2-(2-piperidin-4-iletinil)piridina**

El intermedio BB78 se preparó de forma análoga a BB18, pero usando 2-bromo-3-cloro-piridina en la etapa a), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): $m/z = 221,1$ $[M+H]^+$.

BB79**4-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etnil]piperidina**

El intermedio BB79 se preparó de forma análoga a BB18, pero usando 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-benceno en la etapa a), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $m/z = 238,1$ $[M+H]^+$.

BB80**4-[2-(3-clorofenil)etnil]piperidina**

El intermedio BB80 se preparó de forma análoga a BB18, pero usando 1-bromo-3-clorobenceno en la etapa a), para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. MS (ESI): $m/z = 220,2$ $[M+H]^+$.

BB81**4-[2-(4-clorofenil)etnil]piperidina**

El intermedio BB81 se preparó de forma análoga a BB18, pero usando 1-bromo-4-clorobenceno en la etapa a), para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo. MS (ESI): $m/z = 220,2$ $[M+H]^+$.

BB82**4-[2-(2-cloro-4-clorofenil)etnil]piperidina**

El intermedio BB82 se preparó de forma análoga a BB18, pero usando 1-bromo-2,4-dicloro-benceno en la etapa a), para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 254,1$ $[M+H]^+$.

BB83**4-[2-(2-clorofenil)etnil]piperidin-4-ol**

El intermedio BB83 se preparó de forma análoga a BB18, pero usando 4-etnil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (NR CAS 275387-83-2) en la etapa a), para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo. MS (ESI): $m/z = 218,1$ $[M-$

H₂O+H]⁺.

BB84

3-[2-(2-clorofenil)etnil]azetidina

A una solución de 3-[2-(2-clorofenil)etnil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,035 g, 0,120 mmol) en DCM (0,6 ml) se le añadió TFA (0,92,4 ml, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM, se vertió en una solución ac. saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se secaron adicionalmente a alto vacío para dar el compuesto del título en bruto (0,02 g, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): m/z = 192,0 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-[2-(2-clorofenil)etnil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto se preparó de forma análoga al intermedio BB18, pero usando 3-etnilazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (NR CAS 287193-01-5) en la etapa a), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): m/z = 236,1 [M-56+H]⁺.

BB85

3-[2-(2,4-diclorofenil)etnil]azetidina

El intermedio BB85 se preparó de forma análoga al intermedio BB84, pero usando 1-bromo-2,4-dicloro-benceno en la etapa a), para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): m/z = 226,1 [M+H]⁺.

BB86

3-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etnil]azetidina

El intermedio BB86 se preparó de forma análoga al intermedio BB84, pero usando 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-benceno en la etapa a), para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): m/z = 210,1 [M+H]⁺.

De forma análoga a BB9a, los siguientes componentes básicos se prepararon a partir de los respectivos componentes básicos

BB N.º	Nombre sistemático	Materiales de partida	MS, m/z
BB54a	4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]metil] piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	4-metilenpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo benzotrifluoruro de 4-bromo-3-metilo	302,1 [M+H-56] ⁺
BB55a	4-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	4-metilenpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo 4-bromo-3-clorobenzotrifluoruro	322,0 [M+H-56] ⁺

De forma análoga a BB15a, los siguientes componentes básicos se prepararon a partir de los respectivos componentes básicos.

BB N.º	Nombre sistemático	Materiales de partida	MS, m/z
BB49a	3-[(2-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	bromuro de 2-clorobencilo N-Boc-3-hidroxi-pirrolidina	256,0 [M-56+H] ⁺
BB50a	3-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	bromuro de 3-clorobencilo N-BOC-3-hidroxi-pirrolidina	256,0 [M-56+H] ⁺

De forma análoga a BB9 etapa a, los siguientes componentes básicos se prepararon a partir de los respectivos materiales de partida.

BB N.º	Nombre sistemático	Materiales de partida	MS, m/z
BB47a	3-[(2-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	2-clorofenol 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	256,0 [M-56+H] ⁺
BB52a	3-[(4-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	4-clorofenol 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	256,0 [M-56+H] ⁺
BB70a	3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo	4-(trifluorometil)fenol 3-hidroxi-azetidín-1-carboxilato de terc-butilo	Se usó sin purificación adicional
BB71a	4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	1-Boc-4-hidroxipiperidina 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol	324,0 [M-56+H] ⁺
BB74b	4-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	2-bromo-4-(trifluorometil)fenol 1-BOC-4-hidroxipiperidina	369,9 [M-56+H] ⁺
BB89a	3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	3-clorofenol 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	256,0 [M-56+H] ⁺
BB90	4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	3-bromo-4-clorofenol 1-BOC-4-hidroxipiperidina	336,0 [M-56+H] ⁺

Método D5

BB51

Sal del ácido fórmico de 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina

A una mezcla de 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (940 mg, 2,45 mmol, BB51a) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2,0 ml, 2,45 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces por HPLC prep. para formar el compuesto deseado en forma de una goma de color amarillo claro (111 mg, 12,4 %). MS (ESI): m/z = 284,2 [M+H]⁺.

Etapas a) 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno

Una mezcla de 2-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)benceno (5,5 g, 23,0 mmol, NR CAS 128-08-5), peróxido de benzoflona (835 mg, 3,45 mmol) y NBS (4,07 g, 23,0 mmol) en CCl₄ (50,0 ml, 23,0

mmol) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo dos veces con DCM (20 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo claro (7,1 g, 97 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b) 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno

Una mezcla de 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (7,1 g, 22,3 mmol,) y fosfito de trietilo (30,0 ml) se agitó a 155 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío para retirar el fosfito de trietilo. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EP:AE = 100:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (8 g, 21,3 mmol, 95,5 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa c) 4-(2-bromo-4-(trifluorometil)benciliden)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno (6,9 g, 18,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadió NaH (2,21 g, 55,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió 1-Boc-4-piperidona (7,33 g, 36,8 mmol, NR CAS 79099-07-3) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml cada vez). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EP:AE = 100:1 a 50:1) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (4 g, 9,52 mmol, 51,7 %). MS (ESI): m/z = 365,9 [M-56+H]⁺.

Etapa d) 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 4,76 mmol), ácido ciclopropilborónico (818 mg, 9,52 mmol, NR CAS 411235-57-9) y carbonato potásico (1973 mg, 14,3 mmol) en DMF (10 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo claro (1020 mg, rendimiento del 56,2 %) MS (ESI): m/z = 326,0 [M-56+H]⁺.

Etapa e) 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[[2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1000 mg, 2,62 mmol) y PtO₂ (100 mg, 0,440 mmol) en EtOAc (20 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h en una atmósfera de hidrógeno (1520 mm de Hg). Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir el compuesto en forma de un sólido de color amarillo claro (940 mg,

rendimiento del 93,5 %). MS (ESI): $m/z = 328,2 [M+H]^+$.

Método D6

BB92

N-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-amina; sal trifluoroacetato

A una solución de 4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,420 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (en presencia de TFA) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 77,0 %). MS (ESI): $m/z = 259,2 [M+H]^+$.

Etap a) 4-[4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de p-trifluorometilanilina (1,17 ml, 9,31 mmol, NR CAS 455-14-1) en DCM (30 ml) se le añadieron AcOH (0,560 g, 9,31 mmol) y 1-BOC-4-piperidona (2,78 g, 14,0 mmol, NR CAS 79099-07-3). Después, se añadió cuidadosamente una solución 1 M de BH_3/THF (27,9 ml, 27,9 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua H_2O y después con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de color amarillo, que se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc (20:1 a 5:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 62,4 %). MS (ESI): $m/z = 289,1 [M-56+H]^+$.

Etap b) 4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de NaH (52,3 mg, al 60,0 % % en peso, 1,31 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 4-[4-(trifluorometil)anilino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,870 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después se añadió yodometano (371 mg, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de color amarillo claro, que se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc (20:1 a 5:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 51,3 %). MS (ESI): $m/z = 303,1 [M-56+H]^+$.

BB93

N-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)azetidín-3-amina (sal del ácido trifluoroacético)

El compuesto del título se preparó de forma análoga al método D6 a partir de 3-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (48 %). MS (ESI): $m/z = 231,1 [M+H]^+$.

Etapa a) 3-[4-(trifluorometil)anilino]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de p-trifluorometil-anilina (0,780 ml, 6,21 mmol, NR CAS 455-14-1), AcOH (1,86 g, 31,0 mmol) y 1-BOC-3-azetidinona (2,13 g, 12,4 mmol, NR CAS 398489-26-4) en EtOH (10 ml) se le añadió NaBH₃CN (1,95 g, 31,0 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con H₂O y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de color amarillo, que se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc (10:1 a 5:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 17,3 %). MS (ESI): m/z = 261,1 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 3-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-[4-(trifluorometil)anilino]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,950 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (45,5 mg, al 60 % en peso, 1,14 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadió yodometano (404 mg, 2,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo de color amarillo. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EP:EtOAc (10:1 a 5:1) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (310 mg, 98,9 %). MS (ESI): m/z = 275,2 [M-56+H]⁺.

Método D7**BB94****clorhidrato de N-metil-N-(piperidin-4-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida**

A una solución de 4-[metil-[2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil]amino] piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,080 g, 200 µmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución 2 M de HCl en éter dietílico (999 µl, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 199 µmol) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI): m/z = 301,2 [M+H]⁺.

Etapa a) 4-[metil-[2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla agitada de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético (105 mg, 513 µmol, NR CAS 351-35-9) en DMF (5 ml) se le añadieron HATU (195 mg, 513 µmol) y DIPEA (181 mg, 244 µl, 1,4 mmol). Después de 15 min de agitación, se añadió 4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,100 g, 467 µmol, NR CAS 147539-41-1) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó

con H₂O. La fase orgánica se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de 20 g de SiO₂, usando una mezcla eluyente de n-heptano y EtOAc (del 0 % al 100 %) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (85 mg, 213 μ mol). MS (ESI): m/z = 459,259 [M+ CH₃CN+NH₄]⁺.

Método D8

BB194

3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)azetidina

A una solución de 3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,023 g, 0,057 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,088 ml, 1,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con DCM, se vertió en una solución ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir el compuesto del título en bruto (0,007 g, 35 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): m/z = 224,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-(3-bromo-4-clorofenoxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un tubo cerrado herméticamente, se disolvieron 3-bromo-4-clorofenol (0,1 mg, 0,482 mmol) y 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,083 g, 0,482 mmol) en tolueno (1,5 ml). El vial se desgasificó con argón, después se añadió (tributilfosforaniliden)acetonitrilo (NR CAS 157141-27-0, 0,195 ml, 0,723 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en una solución ac. sat. de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 20 %/heptano para dar el compuesto del título (0,116 g, 53 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): m/z = 308,1 [M-56+H]⁺.

Etapa b) 3-(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un vial de microondas, se mezclaron 3-(3-bromo-4-clorofenoxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,075 g, 0,165 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,021 g, 0,248 mmol) y K₂CO₃ (0,046 g, 0,331 mmol) en dioxano (1,6 ml). Después, se añadió agua (0,4 ml) seguido de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,012 g, 0,016 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C con irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 10 %/heptano para dar el compuesto del título (0,023 g, 43 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): m/z = 268,2 [M-

56+H]⁺.

Método D9

BB197

3-(2-cloro-3-ciclopropilfenoxi)azetidina, sal trifluoroacetato

A una solución de 3-(2-cloro-3-ciclopropil-fenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,310 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió TFA (0,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (0,083 g, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite de color pardo oscuro. MS (ESI): $m/z = 224,6$ [M + H]⁺.

Etapa a) 3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 2,89 mmol) y 3-bromo-2-cloro-fenol (0,5 g, 2,41 mmol) en THF (10 ml) se le añadió PPh₃ (0,948 g, 3,62 mmol) seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,47 ml, 3,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto del título (0,4 g, 46 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 308,3$ [M-56 + H]⁺.

Etapa b) 3-(2-cloro-3-ciclopropilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un tubo cerrado herméticamente, ácido ciclopropilborónico (0,071 g, 0,830 mmol), 3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,550 mmol) y Na₂CO₃ (0,117 g, 1,1 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Después, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,040 g, 0,060 mmol) y la mezcla se agitó hasta 110 °C durante 12 horas. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,12 g, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 268,1$ [M-56 + H]⁺.

Método D10

BB202

5-(4-piperidiloxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo, trifluoroacetato

A una solución de 4-[3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,05 g, 0,140 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió TFA (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (0,051 g, 98 %) en forma de un aceite de color pardo claro. MS (ESI): $m/z = 271,6$ [M+H]⁺.

Etapa a) 4-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)fenol (0,5 g, 2,54 mmol) y 1-Boc-4-hidroxipiperidina (0,512 g, 2,54 mmol) en THF (8,5 ml) se le añadió PPh₃ (1 g, 3,82 mmol)

seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,665 g, 3,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con EP:EtOAc 5:1 para dar el compuesto del título (0,5 g, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 370,2$ $[M-56 + H]^+$.

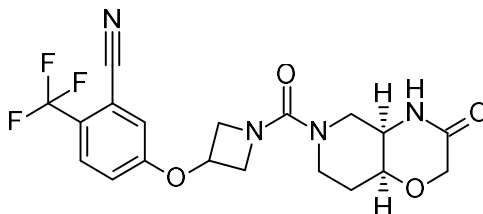
Etapa b) 4-[3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo cerrado herméticamente, 4-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,470 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,111 g, 0,940 mmol), CuI (0,09 g, 0,470 mmol) se mezclaron en DMF (10 ml). Después, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,109 g, 0,090 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta 130 °C durante 16 horas. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto del título (0,05 g, 29 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $m/z = 315,5$ $[M-56+H]^+$.

Método E

Ejemplo 263

(+)-5-[1-[(4aR,8aS)-3-oxo-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-6-carbonil]azetidín-3-il]oxi-2-(trifluorometil)benzonitrilo

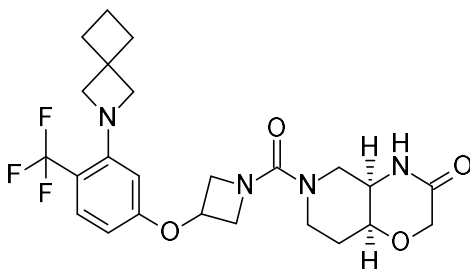


En un tubo cerrado herméticamente, (+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (BB 205, 0,2 g, 0,420 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,098 g, 0,840 mmol), Zn (0,027 g, 0,420 mmol), dppf (0,232 g, 0,420 mmol), base de Hünig (0,108 g, 0,840 mmol) se mezclaron en DMA (10 ml) y la mezcla se desgasificó. Después, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (76,59 mg, 0,080 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 16 h. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,055 g, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 425,3$ $[M+H]^+$.

Método F

Ejemplo 265

(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona

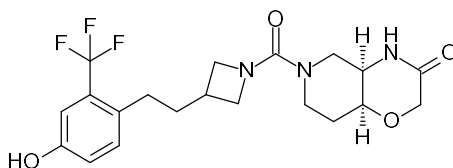


En un tubo cerrado herméticamente, (+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidín-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona (BB203, 0,2 g, 0,420 mmol), 2-azaespiro[3,3]heptano (NR CAS 665-04-03, 0,117 g, 0,630 mmol), BINAP (0,052 g, 0,080 mmol) y K_2CO_3 (0,173 g, 1,25 mmol) se mezclaron en DMF (10 ml) y la mezcla se desgasificó. Después, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (76,59 mg, 0,080 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se retiró por filtración, el filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,06 g, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $m/z = 495,1 [M+H]^+$.

Método G

Ejemplo 293

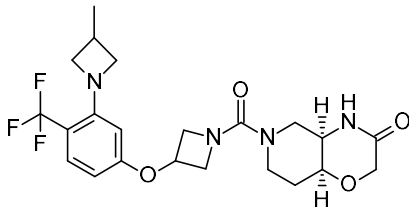
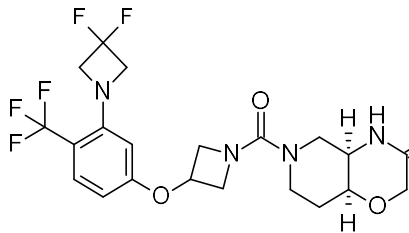
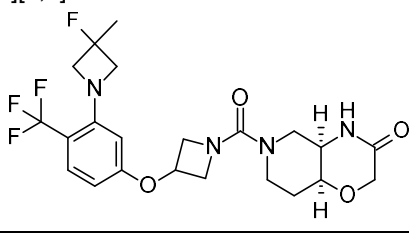
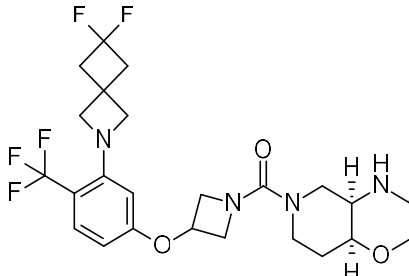
(4aR,8aS)-6-(3-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenetil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

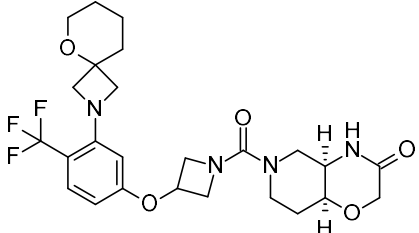
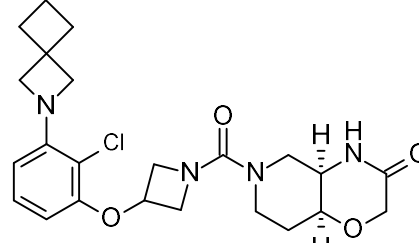
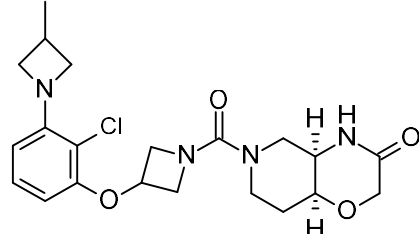
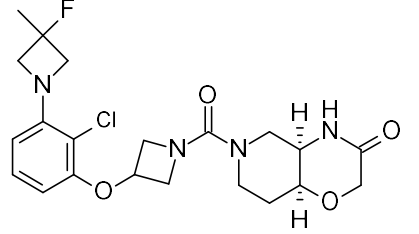


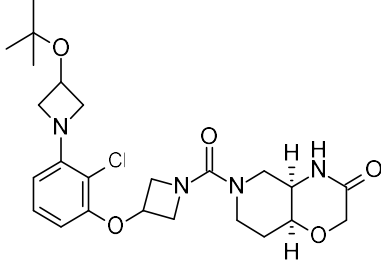
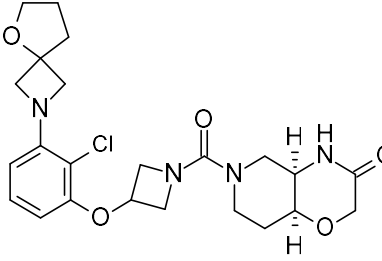
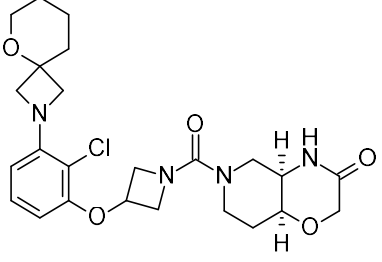
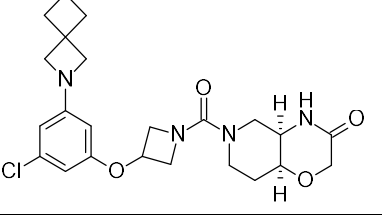
Se añadió tribromuro de boro (11,3 mg, 4,29 μ l, 45,3 μ mol) a una solución enfriada con hielo de (4aR,8aS)-6-(3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenetil)azetidín-1-carbonil)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (Ejemplo 216, 20 mg, 45,3 μ mol) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (19 %) en forma de un sólido incoloro. MS (ESI): $m/z = 427,2 [M+H]^+$.

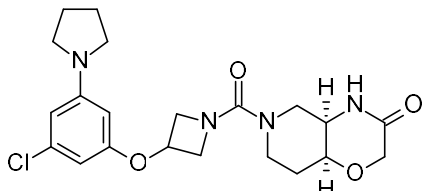
Los siguientes ejemplos listados en la tabla que se muestra a continuación se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 265 usando los intermedios indicados y/o compuestos disponibles en el mercado y usando el método de purificación

mencionado, tal como HPLC de fase inversa o cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Ej.	Nombre sistemático/Estructura	Intermedios	MS, m/z
266	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(3-metilazetidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BH66 de BB203 y clorhidrato de 3-metilazetidina (NR CAS 935669-28-6)	469,2 [M+H]⁺
267	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB203 y clorhidrato de difluoroazetidina (NR CAS 288315-03-7)	491,2 [M+H]⁺
268	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB203 y clorhidrato de 3-fluoro-3-metilazetidina (NR CAS 1427379-42-7)	487,3 [M+H]⁺
269	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(6,6-difluoro-2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB203 y 6,6-difluoro-2-azaespiro[3,3]heptano (NR CAS 1354952-05-8)	531,1 [M+H]⁺

270	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(5-oxa-2-azaespiro[3,5]nonan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB203 y 5-oxa-2-azaespiro[3,5]nonano (NR CAS 138387-19-6)	525,3 [M+H]⁺
271	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)-2-clorofenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	Ejemplo 258 y 2-azaespiro[3,3]heptano (NR CAS 665-04-03)	461,1 [M+H]⁺
272	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(3-metilazetidin-1-il)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	Ejemplo 258 y clorhidrato de 3-metilazetidina (NR CAS 935669-28-6)	435,1 [M+H]⁺
273	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(3-fluoro-3-metil-azetidin-1-il)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	Ejemplo 258 y clorhidrato de 3-fluoro-3-metil-azetidina (NR CAS 1427379-42-7)	453,2 [M+H]⁺

274	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(3-(3-(terc-butoxi)azetidin-1-il)-2-clorofenoxi)azetidin-1-carbonil]hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 	Ejemplo 258 y 3-terc-butoxiazetidina (NR CAS 1147530-63-9)	493,2 [M+H]⁺
275	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(5-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-2-il)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	Ejemplo 258 y 5-oxa-2-azaespiro[3,4]octano (NR CAS 145309-24-6)	477,2 [M+H]⁺
276	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[2-cloro-3-(5-oxa-2-azaespiro[3,5]nonan-2-il)fenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	Ejemplo 258 y 5-oxa-2-azaespiro[3,5]nonano (NR CAS 138387-19-6)	491,2 [M+H]⁺
277	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-[3-(2-azaespiro[3,3]heptan-2-il)-5-clorofenoxi]azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB204 y 2-azaespiro[3,3]heptano (NR CAS 665-04-03)	461,3 [M+H]⁺

278	(+)-(4aR,8aS)-6-[3-(3-cloro-5-pirrolidin-1-il-fenoxi)azetidin-1-carbonil]-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirido[4,3-b][1,4]oxazin-3-ona 	BB204 y pirrolidina	435,3 [M+H] ⁺
------------	--	---------------------------	-----------------------------

De forma análoga a los métodos descritos anteriormente en el presente documento, los siguientes componentes básicos se prepararon a partir del respectivo material de partida indicado en la siguiente tabla.

BB N.º	Nombre sistemático	Material de partida	Método	MS, m/z
BB47	3-[(2-clorofenoxi)metil]pirrolidina; sal clorhidrato	3-[(2-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo BB47a	D3	212,1 [M+H] ⁺
BB48	4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal de ácido fórmico	4-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo BB48a	D2	262,1 [M+H] ⁺
BB49	3-[(2-clorofenil)metoxi]pirrolidina; sal clorhidrato	3-[(2-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo BB49a	D3	212,1 [M+H] ⁺
BB50	3-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidina; sal clorhidrato	3-[(3-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo BB50a	D3	212,1 [M+H] ⁺
BB52	3-[(4-clorofenoxi)metil]pirrolidina; sal clorhidrato	3-[(4-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo BB52a	D3	212,1 [M+H] ⁺
BB53	Sal del ácido fórmico de 3-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidina	3-[(4-clorofenil)metoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo BB53a	D2	Se usó sin purificación adicional
BB54	4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal de ácido fórmico	4-[[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo BB54a	D2	258,2 [M+H] ⁺
BB55	4-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal trifluoroacetato	4-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo BB55a	D1	278,0 [M+H] ⁺
BB71	4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal clorhidrato	4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo BB71a	D3	280,0 [M+H] ⁺
BB72	4-(4-cloro-3-ciclopropil-fenoxi) piperidina; sal trifluoroacetato	4-(4-cloro-3-ciclopropil-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo BB72a	D1	Se usó sin purificación adicional
BB73	clorhidrato de 4-[2-cloro-5-(4-piperidiloxi) fenil] morfolina	4-(4-cloro-3-morfolino-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	D3	Se usó sin purificación adicional

		BB73a		
BB74	4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal trifluoroacetato	4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB74a	D1	260,2 [M+H] ⁺
BB75	2-(4-piperidiloxy)-5-(trifluorometil)benzonitrilo	4-[2-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB75a	D4	271,1 [M+H] ⁺
BB76	2-(4-piperidilmetil)oxazolo[5,4-c]piridina; sal trifluoroacetato	4-(oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB76a	D1	218,1 [M+H] ⁺
BB89	3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidina; sal clorhidrato	3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo BB89a	D3	212,1 [M+H] ⁺
BB192	4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal clorhidrato	4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	D3	264,2 [M+H] ⁺
BB193	4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal clorhidrato	4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	D3	280,1 [M+H] ⁺
BB195	4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidina; sal clorhidrato	4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	D8	280,1 [M+H] ⁺
BB196	3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)azetidina; sal trifluoroacetato	3-(3-bromo-2-cloro-fenoxi)azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	D1	263,0 [M+H] ⁺
BB198	3-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidina; sal trifluoroacetato	3-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	D9	296,4 [M+H] ⁺
BB199	3-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidina; sal trifluoroacetato	3-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	D9	258,1 [M+H] ⁺
BB200	3-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidina; sal trifluoroacetato	3-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	D1	252,5 [M+H] ⁺
BB201	3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)azetidina; sal trifluoroacetato	3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	D1	263,9 [M+H] ⁺
BB205	3-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)azetidina; sal trifluoroacetato	3-(3-bromo-4-clorofenoxi)azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	D1	263,9 [M+H] ⁺

BB91

4-[[2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina; sal de ácido fórmico

Una solución de 4-[[2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,21 mmol) en HCl 6 M en solución de MeOH (10,0 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, se purificó con una columna de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (84,4 mg, rendimiento del 21,8 %). MS (ESI): m/z = 313,2 [M+H]⁺.

Etapas a) 4-[[2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-[[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,90 mmol; BB51, etapa c), pirrolidina (163 mg, 2,28 mmol), Ruphos (4,25 mg, 0,010 mmol) y terc-butoxido potásico (320 mg, 2,86 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió acetato de paladio (II) (1,28 mg, 0,010 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h en atmósfera de N₂. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para retirar el tolueno. La mezcla se diluyó con H₂O (40 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (40 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = 1:0 a 8:1) para dar el compuesto en forma de un aceite de color amarillo claro (552 mg, 1,34 mmol, 36,7 %) MS (ESI): m/z = 411,1 [M+H]⁺.

Etapas b) 4-[[2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-[[2-pirrolidin-1-il-4-(trifluorometil)fenil]metilen]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (525 mg, 0,660 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C húmedo (~52 mg) y la mezcla se agitó a 20 °C en atmósfera de H₂ (globo) durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (500 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

BB95

4-metilbencensulfonato de 3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]azetidina

A una solución de 3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]azetidina-1-carboxilato (50 mg, 144 µmol, Equiv.: 1) en EtOAc (0,8 ml) se le añadió ácido 4-metilbencensulfónico monohidrato (29,7 mg, 173 µmol, Equiv.: 1,2) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La solución incolora transparente se dejó enfriar hasta TA. No se produjo precipitación. La solución se evaporó para dar el producto deseado en forma de una espuma incolora. MS (ESI): m/z = 248,1 [M-TsOH+H]⁺.

Etapas a) 3-[(E)-2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etenil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada con hielo de (2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)fosfonato de dietilo (300 mg, 955 µmol) en THF (2 ml) se le añadió hidruro sódico al 55 % en aceite mineral (41,7 mg, 955 µmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de color pardo claro se le añadió gota a gota una solución de 3-formilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (177 mg, 955 µmol) en THF (1 ml). Esto condujo a una decoloración intermedia de la mezcla de reacción. La agitación se continuó durante 1 hora a temperatura de baño de hielo seguido de agitación a TA durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por

cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 12 g usando un sistema MPLC eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (100:0 a 25:75) para obtener el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (0,108 g; 32,8 %). MS (ESI): $m/z = 290,2$ $[M-56+H]^+$.

Etapas b) 3-[2-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]etil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (105 mg, 304 μmol) en MeOH (1 ml) y acetato de etilo (1 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (11 mg, 304 μmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1,7 bar y a TA durante 30 minutos. La suspensión se filtró. El filtrado se evaporó para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (0,104 g; 98,5 %). MS (ESI): $m/z = 292,2$ $[M-56+H]^+$.

BB96

clorhidrato de 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)azepano

A una solución de 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (620 mg, 1,73 mmol) en DCM (7,5 ml) se le añadió HCl en éter 2 M (10 ml, 20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla se concentró al vacío, el material en bruto se recogió en forma de un sólido de color blanco (490 mg, 1,67 mmol, 96,1 %) y se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI): $m/z: 258,2$ $[M+H]^+$

Etapas a) 4-((2-cloro-4-fluorofenoxi)metil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de sulfonación de cuatro bocas de 25 ml en atmósfera de argón, se disolvió 4-(hidroximetil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (480 mg, 2,09 mmol) en THF (10 ml). Posteriormente, se añadieron 2-cloro-4-fluorofenol (337 mg, 251 μl , 2,3 mmol) y trifenilfosfina (604 mg, 2,3 mmol) y la solución transparente se agitó durante 5 min a TA. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió en porciones DEAD (401 mg, 365 μl , 2,3 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, y después durante una noche a TA. La mezcla se recogió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y la fase orgánica se lavó con NaOH 1 M (3 x 25 ml) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en n-heptano/éter dietílico y la mezcla se agitó durante 30 min, el precipitado de TPPO se filtró y el material en bruto se concentró al vacío. El material en bruto se adsorbió en Isolute® y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0–30 %/heptano) sobre gel de sílice (50 g) para proporcionar el producto deseado (630 mg, 1,76 mmol, 84,1 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ESI): $m/z: 302,1$ $[M-56+H]^+$

BB97

clorhidrato de 4-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]azepano

A una solución de 4-(4-(trifluorometil)bencil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (88 mg, 246 μmol , Equiv.: 1) en DCM (1,5 ml) se le añadió HCl en éter 2 M (3,08 ml, 6,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, el

material en bruto se recogió en forma de un sólido de color blanco (71 mg, 0,24 mmol, 98,2 %) y se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI): m/z: 258,2 [M+H]⁺

Etapa a: bromuro de trifenil(4-(trifluorometil)bencil)fosfonio

Se disolvieron trifenilfosfina (1,84 g, 7 mmol) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (1,61 g, 6,74 mmol) en xileno (35 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 155 °C durante 3,5 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido cristalino precipitado de color blanco se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío. El compuesto final (3,30 g, 6,58 mmol, rendimiento del 97,7 %) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco y se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI): m/z: 421,2 [M+H]⁺

Etapa b: (E)-4-(4-(trifluorometil)benciliden)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de hidruro sódico (88,6 mg, 2,22 mmol) en DMF (7,5 ml) se enfrió en un baño de hielo, y después se añadió bromuro de trifenil(4-(trifluorometil)bencil)fosfonio (1,11 g, 2,22 mmol). La suspensión se agitó a 0 °C durante 5 min y después durante 25 min a TA. Se añadió 4-oxoazepan-1-carboxilato de terc-butilo (315 mg, 1,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 28 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (40 ml) y se extrajo EtOAc (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución al 10 % de LiCl, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El aceite residual se trató con Et₂O con el fin de precipitar el fosfóxido de trifenilo que se retiró por filtración. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0–35 %/heptano) sobre gel de sílice (50 g) para proporcionar el producto deseado (92 mg, 259 µmol, rendimiento del 17,5 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ESI): m/z: 300,2 [M-56+H]⁺

Etapa c: 4-(4-(trifluorometil)bencil)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de (E)-4-(4-(trifluorometil)benciliden)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 253 µmol) se disolvió en MeOH (2,5 ml). El recipiente de reacción se evacuó y se recargó 5 veces con argón. En una atmósfera de argón, se añadió Pd-C (13,5 mg, 12,7 µmol) y la atmósfera se reemplazó tres veces por hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 bar durante 24 h. La atmósfera se reemplazó por argón y la mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Dicalite. La torta de filtro se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado (89 mg, 249 µmol, rendimiento del 98,3 %) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI): m/z: 302,2 [M-56+H]⁺

BB98

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)azetidina

Se disolvió 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 299 µmol) en DCM (2 ml) y se añadió TFA (273 mg, 184 µl, 2,39 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Los volátiles se retiraron al vacío para producir 110 mg de un sólido de color amarillo claro (96 %). MS (ESI): $m/z = 268,1$ $[M+H]^+$.

Etap a) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo de vidrio de 20 ml, a una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)bencenol (440 mg, 2,07 mmol) en THF seco (6 ml) se le añadió una solución 1 M de terc-butoxido potásico en THF (2,17 ml, 2,17 mmol) y la mezcla de reacción de color amarillo se agitó a TA durante 15 min seguido de la adición de 3-bromoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (489 mg, 2,07 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h y durante una noche a 70 °C. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O, la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, n-heptano/EtOAc (del 0 al 40 % durante 40 min), proporcionando el producto en forma de un aceite viscoso (467 mg, 61 %). MS (ESI): $m/z = 312,1$ $[M-56]^+$.

BB99

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)azetidina

Se disolvió 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 250 μ mol) en DCM y se añadió TFA (228 mg, 154 μ l, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. Los volátiles se retiraron al vacío para producir el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (102 mg, 98 %). MS (ESI): $m/z = 300,0$ $[M+H]^+$.

Etap a) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo de vidrio de 20 ml, a una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)bencenol (440 mg, 2,07 mmol) en THF seco (6 ml) se le añadió una solución 1 M de terc-butoxido potásico en THF (2,17 ml, 2,17 mmol) y la mezcla de reacción de color amarillo se agitó a TA durante 15 min seguido de la adición de 3-bromoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (489 mg, 2,07 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h y durante una noche a 70 °C. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O, la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, n-heptano/EtOAc (del 0 al 40 % durante 40 min) para producir el producto deseado en forma de un aceite viscoso (467 mg, 61 %). MS (ESI): $m/z = 312,1$ $[M-56+H]^+$.

Etap b) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió en una porción mCPBA (347 mg, 1,41 mmol) a una solución agitada de 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (345 mg, 938 μ mol) en DCM (6 ml) en un baño de hielo. La reacción se agitó a TA durante 20 min. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml

de una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo dos veces con DCM (20 ml cada vez). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (YMC-Triart C18, ACN/ H_2O +HCOOH al 0,1 %) para formar el producto en forma de un polvo de color blanco (253 mg, 67,5 %) MS (ESI): $m/z = 344,0$ $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

BB100

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)azetidina

Se disolvió 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 130 μmol) en DCM (1,5 ml). Se añadió TFA (149 mg, 100 μl , 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. Los volátiles se retiraron al vacío para producir el compuesto en forma de un sólido de color blanco (51 mg, 98 %). MS (ESI): $m/z = 284,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa a) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se preparó de forma análoga a BB99, etapa a, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b) 3-((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

El intermedio de sulfóxido se aisló de la síntesis del correspondiente componente básico de sulfona BB99, etapa b. El producto se obtuvo en forma de un polvo liofilizado de color blanco (50 mg, 13,9 %) MS (ESI): $m/z = 328,1$ $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

BB101

2,2,2-trifluoroacetato de 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)azetidina

A una solución de 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,200 g, 524 μmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (478 mg, 323 μl , 4,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Los volátiles se retiraron al vacío para producir el compuesto en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (267 mg). MS (ESI): $m/z = 282,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa a) 3-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)bencenotiol (0,400 g, 1,88 mmol) en THF seco (6 ml) se le añadió una solución 1 M de terc-butoxido potásico en THF (1,98 ml, 1,98 mmol) y la mezcla de reacción turbia se agitó a TA durante 15 min seguido de la adición de 3-(bromometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (471 mg, 1,88 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 19 h. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución ac. 1 M de NaHCO_3 , la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad para producir el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (762 mg). MS (ESI): $m/z = 326,1$ $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

BB102

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)sulfonyl)azetidina

Se disolvió 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)metilsulfonyl)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,047 g, 118 μ mol) en DCM (0,5 ml) y se añadió TFA (108 mg, 72,9 μ l, 946 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío para producir el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (56 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 298,2 $[M+H]^+$.

Etapa a) 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)tio)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-mercaptopazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,400 g, 2,11 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió una solución 1 M de terc-butoxido potásico en THF (2,22 ml, 2,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min seguido de la adición de 2-(bromometil)-1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno (NR CAS 239087-08-2). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución ac. 1 M de NaHCO_3 , la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO_4 y se evaporaron a sequedad para producir el producto en bruto (805 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 310,2 $[M-56+H]^+$.

Etapa b) 3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metilsulfonyl]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió en porciones ácido 3-clorobenzoperoxoico (283 mg, 1,64 mmol) a una solución agitada de 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)tio)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 821 μ mol) en DCM (5 ml) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min, se vertió en 5 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo dos veces con DCM (10 ml cada vez). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 100 % en n-heptano) para formar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (47 mg, 15 %). MS (ESI): m/z = 415,1 $[M+\text{NH}_4]^+$.

BB103

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)sulfinil)azetidina

Se disolvió 3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metilsulfinil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,086 g, 225 μ mol) en DCM (1 ml) y se añadió TFA (206 mg, 139 μ l, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío para producir el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (93 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 282,2 $[M+H]^+$.

Etapa a) 3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metilsulfinil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

El intermedio de sulfóxido se aisló de la síntesis de BB102, etapa b, en forma de un aceite incoloro (86 mg, 28 %). MS (ESI): $m/z = 404,1$ $[M+Na]^+$.

BB104

2,2,2-trifluoroacetato de 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)azetidina

Se disolvió 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,145 g, 350 μ mol) en DCM (2 ml) y se añadió TFA (320 mg, 216 μ l, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío para producir el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (181 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 314,1$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió en porciones ácido 3-clorobenzoperoxoico (352 mg, 1,57 mmol) a una solución agitada de 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)tio)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (BB101, etapa a) (0,300 g, 786 μ mol) en DCM (5 ml) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min, se vertió en 5 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con DCM (10 ml cada vez). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 100 % en *n*-heptano) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (145 mg, 45 %). MS (ESI): $m/z = 314,0$ $[M-56+H]^+$.

BB105

2,2,2-trifluoroacetato de 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)metil)azetidina

Se disolvió 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,086 g, 216 μ mol) en DCM (1 ml) y se añadió TFA (197 mg, 133 μ l, 1,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío para producir el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (99 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 298,1$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 3-(((2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfinil)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

El intermedio de sulfóxido se aisló de la síntesis de BB104, etapa a. El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (80 mg, 25,6 %). MS (ESI): $m/z = 398,1$ $[M+H]^+$.

BB106

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)tio)azetidina

A una solución de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)tio)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,282 g, 772 μ mol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (880 mg, 595 μ l, 7,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Los volátiles se retiraron al vacío para producir el compuesto

deseado en forma de un aceite incoloro (302 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 266,2 [M+H]^+$.

Etapa a) 3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilsulfanil]azetidin-1-carboxilato de *terc-butilo*

A una solución de 3-mercaptoazetidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,200 g, 1,06 mmol) en THF seco (2 ml) se le añadió una solución 1 M de *terc-butoxido* potásico en THF (1,11 ml, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min seguido de la adición de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (272 mg, 1,06 mmol, NR CAS 239087-07-1). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución ac. 1 M de NaHCO_3 , la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO_4 , se evaporaron a sequedad y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc del 0 % al 80 % en *n*-heptano) para formar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (288 mg, 75 %). MS (ESI): $m/z = 310,2 [M-56+H]^+$.

De forma análoga a BB84, los siguientes intermedios se prepararon a partir de los respectivos materiales de partida disponibles en el mercado.

BB N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/z
BB107	3-[2-(2,6-diclorofenil)etnil]azetidina	1,3-dicloro-2-yodobenceno	226,1 [M+H] ⁺
BB108	3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidina	1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno	244,2 [M+H] ⁺
BB109	3-[2-(2,6-difluorofenil)etnil]azetidina	1,3-difluoro-2-yodobenceno	194,2 [M+H] ⁺
BB110	3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidina	4-bromo-2-cloro-1-(trifluorometil)benceno	260,2 [M+H] ⁺
BB111	3-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)etnil]azetidina	2-bromo-1-cloro-3-fluorobenceno	210,1 [M+H] ⁺
BB112	3-[2-(2-cloro-4-ciclopropilfenil)etnil]azetidina	1-bromo-2-cloro-4-ciclopropilbenceno	232,2 [M+H] ⁺
BB113	3-[2-(2-metoxifenil)etnil]azetidina	1-bromo-2-metoxibenceno	188,2 [M+H] ⁺
BB114	3-[2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidina	4-cloro-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno	260,1 [M+H] ⁺
BB115	3-[2-(3-clorofenil)etnil]azetidina	1-bromo-3-clorobenceno	192,1 [M+H] ⁺
BB116	3-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etnil]azetidina	1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno	242,2 [M+H] ⁺
BB117	3-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidina	1-bromo-4-(trifluorometil)benceno	226,2 [M+H] ⁺
BB118	3-[2-(3-fluoro-2-metilfenil)etnil]azetidina	1-bromo-3-fluoro-2-metilbenceno	190,2 [M+H] ⁺
BB119	3-[2-(2,6-dimetilfenil)etnil]azetidina	2-yodo-1,3-dimetilbenceno	186,2 [M+H] ⁺
BB120	3-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]etnil]azetidina	1-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno	242,2 [M+H] ⁺

BB 121	3-[2-(2-bromofenil)etini]azetidina	1-bromo-2-yodobenceno	236,1 [M+H] ⁺
BB 122	3-[2-(2-cloro-3-fluorofenil)etini]azetidina	1-bromo-2-cloro-3-fluorobenceno	210,1 [M+H] ⁺
BB 123	3-[2-(o-tolil)etini]azetidina	1-bromo-2-metilbenceno	172,2 [M+H] ⁺
BB 124	3-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)etini]azetidina	4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno	210,1 [M+H] ⁺
BB 125	3-[2-[2-(difluorometoxi)fenil]etini]azetidina	1-(difluorometoxi)-2-yodobenceno	224,2 [M+H] ⁺
BB 126	2-[2-(azetidin-3-il)etini]-3-cloro-benzonitrilo	2-bromo-3-clorobenzonitrilo	217,2 [M+H] ⁺
BB 127	3-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]etini]azetidina	1-(difluorometoxi)-4-yodobenceno	224,2 [M+H] ⁺
BB 128	1-[4-[2-(azetidin-3-il)etini]fenil]ciclopropancarbonitrilo	1-(4-bromofenil)ciclopropan-1-carbonitrilo	223,2 [M+H] ⁺
BB 129	3-[2-(4-ciclopropilfenil)prop-1-inil]azetidina	1-bromo-4-ciclopropil-benceno	198,2 [M+H] ⁺
BB 130	1-[4-[2-(azetidin-3-il)etini]fenil]ciclopropanol	1-(4-bromofenil)ciclopropanol	214,2 [M+H] ⁺
BB 131	3-[2-(3-metoxifenil)etini]azetidina	1-yodo-3-metoxibenceno	188,2 [M+H] ⁺
BB 132	3-[2-[2-(difluorometil)fenil]etini]azetidina	1-bromo-2-(difluorometil)benceno	208,2 [M+H] ⁺
BB 133	3-[2-(3-metoxi-2-metil-fenil)etini]azetidina	1-yodo-3-metoxi-2-metilbenceno	202,2 [M+H] ⁺
BB 134	3-[2-(2-cloro-6-metil-fenil)etini]azetidina	1-cloro-2-yodo-3-metilbenceno	206,1 [M+H] ⁺
BB 135	3-[2-(2-cloro-5-fluorofenil)etini]azetidina	2-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno	210,1 [M+H] ⁺
BB 136	3-[2-(4-metilsulfonilfenil)etini]azetidina	1-bromo-4-metilsulfonil-benceno	236,2 [M+H] ⁺
BB 137	3-[2-(5-cloro-2-tienil)etini]azetidina	2-bromo-5-clorotiofeno	198,1 [M+H] ⁺
BB 138	3-[2-(5-cloro-3-tienil)etini]azetidina	4-bromo-2-clorotiofeno	198,1 [M+H] ⁺
BB 139	3-[2-[2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etini]azetidina	2-bromo-1-cloro-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno	278,1 [M+H] ⁺
BB 140	3-[2-(2-clorofenil)etini]azetidin-3-ol	cloro-2-yodobenceno y 3-etini-3-hidroxi-azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (NR CAS 1259034-35-9)	208,1 [M+H] ⁺
BB 141	3-[2-[2-(metoximetil)fenil]etini]azetidina	1-yodo-2-(metoximetil)benceno	202,2 [M+H] ⁺
BB 142	3-[2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etini]azetidina	2-cloro-1-yodo-4-(trifluorometil)benceno	260,2 [M+H] ⁺

De forma análoga a BB18, los siguientes intermedios se prepararon a partir de los respectivos materiales de partida disponibles en el mercado.

BB N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/z
BB143	4-[2-[2-(trifluorometil)fenil]etnil]piperidina	1-bromo-2-(trifluorometil)benceno	254,3 [M+H] ⁺
BB144	4-[2-(2-metoxifenil)etnil]piperidina	1-bromo-2-metoxibenceno	216,3 [M+H] ⁺
BB145	4-[2-(o-tolil)etnil]piperidina	1-bromo-2-metilbenceno	200,3 [M+H] ⁺
BB146	4-[2-(2,6-dimetilfenil)etnil]piperidina	2-yodo-1,3-dimetilbenceno	214,3 [M+H] ⁺
BB147	4-[2-(2,4-diclorofenil)etnil]-4-metil-piperidina	bromo-2,4-diclorobenceno y 4-etnil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (NR CAS 1363383-17-8)	268,2 [M+H] ⁺
BB148	4-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etnil]-4-metil-piperidina	2-cloro-4-fluoro-1-yodobenceno y 4-etnil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (NR CAS 1363383-17-8)	252,2 [M+H] ⁺

BB149

clorhidrato de 1-[2-(azetidin-3-il)etnil]ciclopentanol

A una solución de 3-[2-(1-hidroxíciclopentil)etnil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,02 g, 0,075 mmol) en dioxano (0,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,094 ml, 0,377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trituró en éter diisopropílico, se retiró por filtración y se secó adicionalmente a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco como la sal clorhidrato (0,013 g, 87 %). MS (ESI): m/z = 166,1 [M+H]⁺.

Etap a) 3-[2-(1-hidroxíciclopentil)etnil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-etnilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 1,1 mmol) en THF (6,5 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota *n*BuLi (0,759 ml, 1,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después, a la mezcla se le añadió gota a gota ciclopentanona (0,107 ml, 1,21 mmol) en THF (3 ml) y se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se dejó calentar a 0 °C, se vertió en una solución acuosa sat. de NH₄OH y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:n-heptano (del 0 al 100 %) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (0,020 g, 7 %). MS (ESI): m/z = 192,2 [M-56-18+H]⁺.

BB150

formiato de 4-[3-pirazol-1-il-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidina

Una mezcla de 4-[3-pirazol-1-il-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

(400,0 mg, 0,970 mmol) y TFA (1,0 ml, 0,970 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se purificó por HPLC prep. (ACN y agua que contenía AF al 0,225 % v/v) para dar el producto deseado (300 mg, 94,4 %) en forma de una goma incolora. MS (ESI): $m/z = 312,1 [M+H]^+$.

Etap a: 4-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-bromo-5-(trifluorometil)fenol (2,0 g, 8,3 mmol), 1-BOC-4-hidroxipiperidina (1,84 g, 9,13 mmol, NR CAS 106-52-5) y PPh_3 (2,61 g, 9,96 mmol) en THF (32,6 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,96 ml, 9,96 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (ACN y agua que contenía AF al 0,225 % v/v) y se concentró al vacío para dar el producto deseado (2,6 g, rendimiento del 73,9 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 367,9 [M-56+H]^+$.

Etap a b) 4-[3-pirazol-1-il-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol), pirazol (160,47 mg, 2,36 mmol), CuI (22,37 mg, 0,120 mmol), carbonato de cesio (1152 mg, 3,54 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (519,15 mg, 5,89 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H_2O agua (30 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con amoníaco (10 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado (400 mg, rendimiento del 82,5 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 356,2 [M-56+H]^+$.

BB151

4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina

Una mezcla de 4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina (250,0 mg, 0,740 mmol) y Pd/C (50,0 mg, al 10 % en peso) en THF (10 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h en atmósfera de H_2 (1520 mmHg). La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado (240 mg, 95,4 %) en forma de una goma de color pardo claro. MS (ESI): $m/z = 342,1 [M+H]^+$.

Etap a) 4-(p-tolilsulfonilhidrazono)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-metilbencensulfonhidrazida (9,35 g, 50,19 mmol, NR CAS 1576-35-8) en MeOH (100 ml) se le añadió 1-BOC-4-piperidona (10,0 g, 50,19 mmol, NR CAS 17502-28-8) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para dar el producto deseado (18,4 g, 99,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI): $m/z = 368,2 [M+H]^+$.

Etap a b) 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído

Una mezcla de NaH (187,39 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral, 4,68 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (16,67 ml, 228,74 mmol, NR CAS 75-89-8) se agitó a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, después se añadió 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,0 g, 5,21 mmol, NR CAS 763-93-9) y la mezcla se agitó a 20 °C

durante 12 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado (1,2 g, 84,7 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,44 - 10,34 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,11 (c, *J* = 8,7 Hz, 2H).

Etapas c) 4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído (1000,0 mg, 3,67 mmol), 4-(p-tolilsulfonilhidrazono)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1350,3 mg, 3,67 mmol) y carbonato de cesio (1795,9 mg, 5,51 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (MeCN y agua que contenía AF al 0,225 % v/v) para dar el producto deseado (980 mg, 58,6 %) en forma de una goma de color amarillo claro. MS (ESI): *m/z* = 400,1 [M-56+H]⁺.

Etapas d) 4-[hidroxi-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900,0 mg, 1,98 mmol) en MeOH (45 ml) se le añadió NaBH₄ (149,54 mg, 3,95 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se purificó por HPLC prep. (MeCN y agua que contenía AF al 0,225 % v/v) (650 mg, 71,9 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): *m/z* = 384,0 [M-56-OH+H]⁺.

Etapas e) 4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina

Una mezcla de 4-[hidroxi-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)fenil] metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400,0 mg, 0,870 mmol) y MsOH (840,43 mg, 8,74 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (5 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (10 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (260 mg, 76,2 %). MS (ESI): *m/z* = 340,1 [M+H]⁺.

BB152

trifluoroacetato de 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidina

A una mezcla de 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (240,0 mg, 0,580 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h y después se concentró al vacío para dar sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético de 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidina (240 mg, 96,7 %) en forma de una goma de

color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 313,1$ $[M+H]^+$.

Etap a) 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol, BB98, intermedio a), 1,2,4-triazol (162,8 mg, 2,36 mmol) y CuI (22,37 mg, 0,120 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H₂O (20 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (30 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con amoníaco (20 ml) y salmuera (20 ml, tres veces), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EP:AE = 50:1 ~ 3:1) para dar el producto deseado (240 mg, 49,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 357,1$ $[M-56+H]^+$.

BB153

trifluoroacetato de 3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]azetidina

A una solución de 3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (300,0 mg, 0,530 mmol) en DCM (7,5 ml) se le añadió TFA (1,04 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (280 mg, 97 %). MS (ESI): $m/z = 252,0$ $[M+H]^+$.

Etap a) 3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 2-cloro-5-hidroxibenzotrifluoruro (1 g, 5,1 mmol NR CAS 6294-93-5), 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0,97 g, 5,6 mmol NR CAS 141699-55-0) y trifenilfosfina (1,6 g, 6,11 mmol) en THF (20 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 ml, 6,11 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN y agua que contenía AF al 0,225 % v/v) para dar el compuesto del título (820 mg, 28,7 %) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI): $m/z = 295,9$ $[M-56+H]^+$.

BB154

trifluoroacetato de 4-(4-cloro-3-pirazol-1-il-fenoxi)piperidina

A una solución de 4-(4-cloro-3-pirazol-1-il-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (260,0 mg, 0,690 mmol) en DCM (5,38 ml) se le añadió TFA (1,34 ml, 17,46 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (250 mg, rendimiento del 92,7 %). MS (ESI): $m/z = 278,1$ $[M+H]^+$.

Etap a) 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 1-BOC-4-hidroxipiperidina (2,04 g, 10,12 mmol, NR CAS 106-52-5), 3-bromo-4-clorofenol (2,0 g, 9,64 mmol, NR CAS 2402-82-6) y trifenilfosfina (3,03 g, 11,57 mmol) en THF (50 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,28 ml, 11,57 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h. Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (MeCN y agua que contenía FA al 0,1 % v/v) para dar el producto

deseado (2,8 g, 74,3 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 335,9$ $[M-56+H]^+$.

Etapa b) 4-(4-cloro-3-pirazol-1-il-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,56 mmol), pirazol (139,4 mg, 2,05 mmol), carbonato de cesio (2501,8 mg, 7,68 mmol) y 1,10-fenantrolina (225,49 mg, 2,56 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió CuI (48,59 mg, 0,260 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h en atmósfera de N₂. La mezcla se concentró, se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (ACN y agua que contenía FA al 0,1 % v/v) para dar el producto deseado (265 mg, 22,5 %, pureza del 82 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $m/z = 378,1$ $[M+H]^+$.

BB155

trifluoroacetato de 4-[5-(4-piperidiloxi)-2-(trifluorometil)fenil]morfolina

A una solución de 4-[3-morfolino-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400,0 mg, 0,93 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (300 mg) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 331,2$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 4-(3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)fenol (500,0 mg, 2,54 mmol, NR CAS1214385-56-4) y 1-BOC-4-hidroxipiperidina (512 mg, 2,54 mmol, NR CAS 106-52-5) en THF (8,5 ml) se le añadieron PPh₃ (1000,9 mg, 3,82 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (664,53 mg, 3,82 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice usando EP:AE = 5:1 como eluyente para proporcionar el producto deseado (503 mg, rendimiento del 46,6 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 369,2$ $[M-56+H]^+$.

Etapa b) 4-(3-morfolino-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol), morfolina (154 mg, 1,77 mmol, NR CAS 110-91-8), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (146,77 mg, 0,24 mmol, NR CAS 76189-55-4), carbonato de cesio (1,15 g, 3,54 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (172,47 mg, 0,240 mmol, NR CAS 76971-72-7) en DMF (10 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H₂O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de EtOAc en EP del 5 % al 33 %) para dar el producto deseado (480 mg, 94,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 431,1$ $[M+H]^+$.

BB156**trifluoroacetato de 4-(4-cloro-3-(1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)piperidina**

A una solución de 4-[4-cloro-3-(1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (196,0 mg, 0,520 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,01 ml, 13,13 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (178 mg, 87,6 %) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI): $m/z = 279,1 [M+H]^+$.

Etap a) 4-[4-cloro-3-(1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(3-bromo-4-cloro-fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,28 mmol, BB102, intermedio a), 1,2,4-triazol (176,8 mg, 2,56 mmol), CuI (24,3 mg, 0,130 mmol), carbonato de cesio (1250,9 mg, 3,84 mmol) y dimetil glicina (1,0 ml, 1,28 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para retirar la DMF, se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (ACN y agua que contenía FA al 0,1 % v/v) para dar el compuesto del título (196 mg, 37,1 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $m/z = 323,0 [M-56+H]^+$.

BB157**trifluoroacetato de 4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina**

A una mezcla de 4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (360,0 mg, 0,930 mmol) en DCM (18 ml) se le añadió TFA (1,8 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de una goma de color amarillo claro (370 mg, 99,2 %). MS (ESI): $m/z = 286,2 [M+H]^+$.

Etap a) 4-[3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol, BB103, intermedio b), ácido ciclopropilborónico (151,86 mg, 1,77 mmol), Na₂CO₃ (374,74 mg, 3,54 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13,6 mg, 0,010 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 95 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (EP:EtOAc = 20:1~ 5:1) para dar el producto deseado (380 mg, 83,7 %) en forma de una goma incolora. MS (ESI): $m/z = 330,1 [M-56+H]^+$.

BB158**trifluoroacetato de 4-[3-pirazol-1-il-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidina**

A una solución de 4-[3-pirazol-1-il-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180,0 mg, 0,440 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y después se concentró al vacío para dar el producto deseado (180 mg, 96,7 %) en forma de

una goma de color amarillo claro. MS (ESI): $m/z = 312,1$ $[M+H]^+$.

Etap a) 4-[3-pirazol-1-il-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-[3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol, BB103, intermedio b), pirazol (120,35 mg, 1,77 mmol), CuI (22,37 mg, 0,120 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (519,45 mg, 5,89 mmol) y Cs₂CO₃ (767,99 mg, 2,36 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H₂O (30 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con amoníaco (20 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó por TLC prep. (EP:AE = 5:1) para dar el producto deseado (190 mg, 39,2 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $m/z = 356,1$ $[M-56+H]^+$.

BB159

trifluoroacetato de 4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidina

A una solución de 4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (70,0 mg, 0,180 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,2 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (50 mg, 68,9 %) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI): $m/z = 280,1$ $[M+H]^+$.

Etap a) 2-(dietoxifosforilmetil)-1,3-difluoro-5-(trifluorometil)benceno

Una solución de 2-(bromometil)-1,3-difluoro-5-(trifluorometil)benceno (1,29 ml, 3,27 mmol, NR CAS 493038-91-8) en fosfito de trietilo (5,44 g, 32,73 mmol) se agitó a 160 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 55,2 %; aceite incoloro) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etap a) b) 4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-(dietoxifosforilmetil)-1,3-difluoro-5-(trifluorometil)benceno (400,0 mg, 1,2 mmol) en THF (4 ml) se añadió a hidruro sódico (144,49 mg, 3,61 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a la mezcla anterior se le añadió 1-BOC-4-piperidona (479,83 mg, 2,41 mmol, NR CAS 79099-07-3). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EP:AE = 1:0 a 2:1) para dar el compuesto del título (100 mg, 22,0 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $m/z = 322,0$ $[M-56+H]^+$.

Etap c) 4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-[[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,270 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió Pd/C (10,0 mg, al 10 % en peso). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h en atmósfera de H₂, después se filtró y se concentró para dar

el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (70 mg, 69,6 %). MS (ESI): $m/z = 324,1$ $[M-56+H]^+$.

BB160

trifluoroacetato de 4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenoxi]piperidina

A una mezcla de 4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (145,0 mg, 0,330 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto deseado (149 mg, 99,6 %) en forma de una goma de color pardo claro. MS (ESI): $m/z = 340,1$ $[M+H]^+$.

Etap a) 1-cloro-2-(4-clorofenil)-3-fluoro-4-metoxi-benceno

Una mezcla de 4-bromoclorobenceno (1,41 g, 7,34 mmol, NR CAS 106-39-8), ácido (6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil) borónico (1,0 g, 4,89 mmol, NR CAS 867333-04-8) y K_2CO_3 (2,03 g, 14,68 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y H_2O (1,5 ml) se agitó en atmósfera de N_2 a 110 °C durante 1 h en un horno microondas. La mezcla se vertió en H_2O (20 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando PE como eluyente para dar el producto deseado (110 mg, 8,3 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etap a b) 4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenol

A una mezcla de 1-cloro-2-(4-clorofenil)-3-fluoro-4-metoxi-benceno (215,0 mg, 0,790 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió gota a gota una solución de BBr_3 (993,36 mg, 3,97 mmol) en DCM (7 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de MeOH (1 ml) seguido de agua (10 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con DCM (10 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado (120 mg, 57,5 %) en forma de un sólido de color pardo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etap a c) 4-[4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-cloro-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-fenol (120,0 mg, 0,470 mmol), 1-BOC-4-hidroxipiperidina (187,88 mg, 0,930 mmol, NR CAS 106-52-5), PPh_3 (244,85 mg, 0,930 mmol) y DIAD (0,18 ml, 0,930 mmol) en THF (12 ml) se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H_2O y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EP:AE = 1:0~20:1) para dar el producto deseado en forma de una goma de color amarillo claro (150 mg, 73 %). MS (ESI): $m/z = 384,0$ $[M-56+H]^+$.

BB161

trifluoroacetato de 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidina

A una solución de 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (400,0 mg, 1,14 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2,0 ml) a 20 °C. Después de agitar durante 2 h la mezcla se concentró para dar el producto en bruto (410 mg, 98,6 %) en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa a) 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)fenol (1000,0 mg, 5,09 mmol, NR CAS 35852-58-5) y 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (1057,5 mg, 6,11 mmol, NR CAS 141699-55-0) en THF (20 ml) se le añadieron PPh₃ (1999,49 mg, 7,63 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (1329,05 mg, 7,63 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La solución de la mezcla de reacción se evaporó al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (FA al 0,1 % v/v) para proporcionar el producto deseado (800 mg, 2,27 mmol, rendimiento del 44,7 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): m/z = 296,0 [M-56+H]⁺.

BB162

trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)oxi)azetidina

A una solución de 3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (400,0 mg, 1,15 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió TFA (2,0 ml) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El disolvente se retiró por destilación y el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo (300 mg, 22 %). MS (ESI): m/z = 250,0 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de bromuro de 2-fluoro-6-(trifluorometil)bencilo (1000,0 mg, 3,89 mmol, NR CAS 239087-08-2) y 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (673,92 mg, 3,89 mmol, NR CAS 141699-55-0) en THF seco (10 ml) a 25 °C, se le añadió t-BuOK (5,84 ml, 5,84 mmol; 1,0 M en THF seco) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H₂O (10 ml) y se extrajo tres veces con AE (20 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de EP:AE = 10:1 a 2:8) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1100 mg, 80,9 %). MS (ESI): m/z = 294,0 [M-56+H]⁺.

BB163

trifluoroacetato de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]azetidina

A una solución de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (350,0 mg, 1,19 mmol) en DCM seco (10 ml) a 25 °C, se le añadió TFA (1,0 ml, 1,19 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (260 mg, 70,9

%). MS (ESI): $m/z = 194,0 [M+H]^+$.

Etap a) 3-(2-trimetilsililetinil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de trimetilsililacetileno (9,97 g, 101,55 mmol, NR CAS 1066-54-2) en THF seco (200 ml) a 25 °C, se le añadió i-PrMgCl (48,57 ml, 97,14 mmol; 1,0 M en THF seco) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. Después, se añadió una solución de 1-BOC-3-yodoazetidina (25,0 g, 88,3 mmol, NR CAS 254454-54-1) seguido de FeCl₂ (0,34 g, 2,65 mmol) en DMF seca (606 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en una solución ac. saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (150 ml cada vez). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EP:AE = 20:1 a 10:1) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color negro (18 g, 80,4 %).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) $\delta = 4,11$ (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 6,5, 8,1 Hz, 2H), 3,51 - 3,17 (m, 1H), 1,44 (s, 10H), 0,16 (s, 9H).

Etap a b) 3-etinilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(2-trimetilsililetinil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (6243 mg, 24,64 mmol) en MeOH seco (40 ml) se le añadió carbonato potásico (1700 mg, 12,32 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró, el filtrado se vertió en una solución ac. saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con AE (100 ml tres veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EP:AE = 50:1 a 15:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (4100 mg, 91,8 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) $\delta = 4,16 - 4,11$ (m, 2H), 3,93 (dd, J = 6,5, 8,2 Hz, 2H), 3,37 - 3,20 (m, 1H), 2,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etap a c) 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etinil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-etinilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1000,0 mg, 5,52 mmol) y 4-bromo-3-fluorotolueno (1251,58 mg, 6,62 mmol, NR CAS 452-74-4) en THF seco (20 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (530,63 mg, 0,460 mmol), CuI (87,83 mg, 0,460 mmol) y TEA (4644,2 mg, 46,0 mmol) a 25 °C. La mezcla se purgó con N₂ durante 1 min y después se agitó a 60 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h. La mezcla se vertió en una solución ac. saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (30 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EP:AE = 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (650 mg, 40,7 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) $\delta = 7,33 - 7,28$ (m, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 6,4, 8,1 Hz, 2H), 3,66 - 3,49 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Etapa d) 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Lote a: A una solución de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,170 mmol, 1 equiv.) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (50,0 mg, al 10 % en peso) a 25 °C. La mezcla se agitó a 40 °C en un globo de gas hidrógeno durante 12 h. El análisis por LCMS encontró un 79,8 % de producto deseado.

Lote b: A una solución de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,73 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añadió Pd/C (250,0 mg, al 10 % en peso) a 25 °C y la mezcla se agitó a 40 °C en un globo de gas hidrógeno durante 6 h. El análisis por LCMS encontró un 80,4 % de producto deseado. Los lotes a y b se combinaron, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto en forma de un aceite incoloro (350 mg, 69,0 %). MS (ESI): $m/z = 238,1$ $[M-56+H]^+$.

BB164

trifluoroacetato de 3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]azetidina

A una solución de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (180,0 mg, 0,5 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió TFA (1,0 ml, 1,19 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título (150 mg, 80,2 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $m/z = 260,1$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-etilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (800,0 mg, 4,41 mmol, BB111, intermedio b) y 3-trifluorometil-4-bromoanisól (1350,9 mg, 5,3 mmol, NR CAS 400-72-6) en THF seco (30 ml) a 25 °C, se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (509,41 mg, 0,440 mmol), CuI (84,31 mg, 0,440 mmol) y TEA (4458,42 mg, 44,14 mmol). La mezcla se purgó con N₂ durante 1 min y después se agitó a 60 °C en atmósfera de N₂ durante 12 h. La mezcla se vertió en una solución ac. saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada vez). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EP:AE = 20:1 a 10:1) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro (160 mg, 8,2 %). MS (ESI): $m/z = 300,1$ $[M-56+H]^+$.

Etapa b) 3-[2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (230,0 mg, 0,65 mmol) en EtOAc (10 ml) a 25 °C, se le añadió Pd/C (150,0 mg, al 10 % en peso), la mezcla se agitó a 40 °C en un globo de H₂ (aprox. 15 psi) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se secó al vacío para formar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (180 mg,

77,4 %). MS (ESI): $m/z = 304,1$ $[M-56+H]^+$.

BB165

trifluoroacetato de 3-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina

A una solución de 3-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (130,0 mg, 0,380 mmol) en DCM (6,5 ml) se le añadió TFA (1,3 ml, 16,87 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C. Después de 12 h, la mezcla se evaporó para dar el producto en bruto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (130 mg, 96,1 %). MS (ESI): $m/z = 246,5$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 4-bromo-1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno

La solución de benzotrifluoruro de 5-bromo-2-metilo (2000 mg, 8,37 mmol, NR CAS 86845-27-4), N-bromosuccinimida (1489 mg, 8,37 mmol, NR CAS 128-08-5) y peróxido de benzoílo (101,34 mg, 0,420 mmol, NR CAS 2685-64-5) en tetracloruro de carbono (30 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP al 100 %) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (690 mg, 25,9 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b) 3-[[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (337,5 mg, 1,95 mmol, NR CAS 22214-30-8) en THF (9 ml) se le añadió t-BuOK (1,95 ml, 1,95 mmol), después se añadió 4-bromo-1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (590,0 mg, 1,86 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en una solución ac. de NH_4Cl (200 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. (ACN y agua que contenía AF al 0,225 % v/v) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (300 mg, 39,4 %). MS (ESI): $m/z = 356,3$ $[M-56+H]^+$.

Etapa c) 3-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-[[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]metoxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (250,0 mg, 0,610 mmol), trimetilboroxina (114,8 mg, 0,910 mmol), K_2CO_3 (168,5 mg, 1,22 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (2,5 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (89,18 mg, 0,120 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (ACN y agua que contenía FA al 0,1 % v/v) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (146 mg, 69,4 %). MS (ESI): $m/z = 290,4$ $[M-56+H]^+$.

BB166

trifluoroacetato de 3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etil]azetidina

A una solución de 3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (300,0 mg, 0,830 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió TFA (1,0 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 h. La

mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (300 mg, 96,3 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $m/z = 260,1$ $[M+H]^+$.

Etap a) 3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-etnilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (710,6 mg, 3,92 mmol, B111, intermedio b) y 2-bromo-1-metoxi-3-(trifluorometil)benceno (500,0 mg, 1,96 mmol) en DMSO seco (17,5 ml) a 25 °C, se le añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (137,6 mg, 0,200 mmol) y Cs_2CO_3 (1278 mg, 3,92 mmol). La mezcla se purgó con N_2 durante 1 min y después se agitó a 110 °C en atmósfera de N_2 durante 12 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por gel de sílice (EP:EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (600 mg, 86,1 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etap a b) 3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-[2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (400,0 mg, 1,13 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió Pd/C húmedo (50 mg, al 10 % en peso). La mezcla se purgó 3 veces con H_2 y después se agitó a 40 °C en atmósfera de H_2 (globo) durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (300 mg, rendimiento del 74,2 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

BB167

trifluoroacetato de 3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidina

A una solución de 3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,290 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (98 mg, 94,2 %). MS (ESI): $m/z = 244,1$ $[M+H]^+$.

Etap a) 3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-etnilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (606,6 mg, 3,35 mmol) y benzotrifluoruro de 2-bromo-5-metilo (400,0 mg, 1,67 mmol) en DMSO seco (14,9 ml) a 25 °C, se le añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (117,46 mg, 0,170 mmol) y Cs_2CO_3 (1091 mg, 3,35 mmol). La mezcla se purgó con N_2 durante 1 min y después se agitó a 110 °C en atmósfera de N_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP:EtOAc = 20:1) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo (390 mg, rendimiento del 68,7 %). MS (ESI): $m/z = 284,1$ $[M-56+H]^+$.

Etap a b) 3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-[2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]etnil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (390,0 mg, 1,15 mmol) en EtOAc (19,5 ml) se le añadió Pd/C húmedo (150 mg, al 10 % en peso), la

mezcla se purgó 3 veces con H₂ y se agitó a 40 °C en atmósfera de H₂ (globo) durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (295 mg, rendimiento del 72,9 %). MS (ESI): m/z = 288,1 [M-56+H]⁺.

BB168

trifluoroacetato de 1-[2-[2-(azetidin-3-il)etil]-5-(trifluorometil)fenil]etanona

A una solución de 3-[2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,130 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,2 ml) y la solución se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para dar el producto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (50 mg, rendimiento del 96,4 %). MS (ESI): m/z = 272,1 [M+H]⁺.

Etapas a) 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno

A una solución de [2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]metanol (500,0 mg, 1,96 mmol, NR CAS 497959-33-8) y PPh₃ (770,5 mg, 2,94 mmol) en THF (10 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (975,3 mg, 2,94 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP:AE = 0:1~20:1) para producir el producto deseado en forma de un aceite incoloro (600 mg, rendimiento del 96,3 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,78 (s, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 4,53 (s, 2H).

Etapas b) 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno

Una solución de 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (600,0 mg, 1,89 mmol) en fosfito de trietilo (3136 mg, 18,87 mmol) se agitó a 160 °C durante 5 h. La mezcla se concentró a 100 °C a presión reducida para retirar la mayor parte del fosfito de trietilo para dar el producto en bruto (700 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): m/z = 375,2 [M+H]⁺.

Etapas c) 3-[(E)-2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]vinil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-bromo-1-(dietoxifosforilmetil)-4-(trifluorometil)benceno (600,0 mg, 1,6 mmol) en THF (10 ml) se añadió a otra suspensión de NaH (191,9 mg, 4,8 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, se añadió 3-formilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (296,3 mg, 1,6 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución ac. de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP:EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (450 mg, 69,3 %). MS (ESI): m/z = 352,0 [M56+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 6,71 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 8,4, 15,8 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 5,8, 8,6 Hz, 2H), 3,44 - 3,31 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Etapa d) 3-[(E)-2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]vinil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de tributil(1-etoxivinil)estaño (426,7 mg, 1,18 mmol), 3-[(E)-2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]vinil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (400,0 mg, 0,980 mmol) y Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (138,2 mg, 0,200 mmol) en THF (16 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución ac. de KF (10 ml). La mezcla se agitó durante 10 min, se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada vez) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se disolvió en THF (20 ml) y se añadió HCl ac. (0,6 N, 20 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h, se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml cada vez) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP:EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado (280 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): m/z = 314,1 [M-56+H]⁺.

Etapa e) 3-[2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-[(E)-2-[2-acetil-4-(trifluorometil)fenil]vinil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,140 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C húmedo (20,0 mg, al 10 % en peso) y la mezcla se agitó a 20 °C en atmósfera de H₂ (globo) durante 12 h. Después, la reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 12 h más. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (50 mg, 99,5 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): m/z = 316,2 [M-56+H]⁺.

BB169**trifluoroacetato de 3-[2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidina**

A una solución de 3-[2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (400,0 mg, 0,980 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (413 mg, rendimiento del 99,8 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): m/z = 308,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-[2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de 3-[(E)-2-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]vinil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (600,0 mg, 1,48 mmol, BB116, intermedio c) y MgO (118,1 mg, 2,95 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió Pd/C (300,0 mg, al 10 % en peso), la mezcla se agitó a 25 °C en atmósfera de H₂ (globo) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (500 mg, 82,9 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ESI): m/z = 352,0 [M-56+H]⁺.

BB174**2,2,2-trifluoroacetato de 2-(azetidín-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)piridina**

La síntesis de BB174 se realizó de forma análoga a BB57, partiendo de 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina. MS (ESI): $m/z = 233,1 [M+H]^+$.

BB175

diclorhidrato de 3-metil-5-[[rac-(3R,4R)-3-metil-4-piperidil]metoxi]-2-(trifluorometil)piridina

Se disolvió (rac-3R,4R)-3-metil-4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (198 mg, 510 μmol) en DCM (2 ml) y se añadió HCl 2 M en éter (1,53 ml, 3,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 180 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (98 %) MS (ESI): $m/z = 289,3 [M+H]^+$.

a) (rac-3R,4R)-4-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de éster metílico del ácido cis-N-BOC-3-metilpiperidin-4-carboxílico (2 g, 7,77 mmol) en THF (10 ml) se le añadió borohidruro de litio (5,83 ml, 11,7 mmol) a 2-5 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y después se enfrió hasta 2-5 °C. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml cada vez). La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO_3 y salmuera, las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 65 %) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro (930 mg, 50 %). MS (ESI): $m/z = 174,1 [M-56+H]^+$.

b) (rac-3R,4R)-3-metil-4-(((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió (3R,4R)-4-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (239 mg, 1,04 mmol) en DMF (4,17 ml) y se añadió NaH en aceite mineral (al 60 %, 45,8 mg, 1,15 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 20 min, después se añadió 5-bromo-3-metil-2-(trifluorometil)piridina (250 mg, 167 μl , 1,04 mmol) y la agitación se continuó durante 12 h a TA. La reacción se interrumpió con 10 ml de una solución sat. de NH_4Cl y se extrajo tres veces con agua/EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 50 %) produjo el producto en forma de un sólido de color blanco (148 mg, 49 %). MS (ESI): $m/z = 333,2 [M-56+H]^+$.

BB176

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-2-metilazetidina

A una solución de 3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-2-metilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,265 g, 729 μmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (832 mg, 562 μl , 7,29 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para

dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 264,2$ $[M+H]^+$.

Etap a) metansulfonato de [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metilo

A una solución enfriada con hielo de (2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanol (840 mg, 4,33 mmol) y trietilamina (1,31 g, 1,81 ml, 13 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (496 mg, 337 μ l, 4,33 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y DCM (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con DCM (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,13 g, 96 %).

Etap a b) 3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada con hielo de 3-hidroxi-2-metilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,34 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió en porciones NaH (al 60 % en aceite mineral, 58,7 mg, 1,47 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de un baño de hielo durante 5 min seguido de agitación a TA durante 40 min. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de metansulfonato de

2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo (436 mg, 1,6 mmol) en DMF (1 ml) a TA. La agitación de la suspensión se continuó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y EtOAc (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de n-heptano:EtOAc 100:0 a 0:100) para obtener 3-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-2-metil-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro (0,265 g, rendimiento del 54,6 %). MS (ESI): $m/z = 308,2$ $[M-56+H]^+$.

BB 177

2,2,2-trifluoroacetato de 2-(azetidin-3-ilmetoxi)-4,5-bis(trifluorometil)piridina

La síntesis de BB177 se realizó de forma análoga a BB57, partiendo de 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-cloro-4,5-bis(trifluorometil)piridina. MS (ESI): $m/z = 301,2$ $[M+H]^+$.

BB179

2,2,2-trifluoroacetato de 3-((4-cloro-2-fenoxibencil)oxi)azetidina

La síntesis de BB179 se realizó de forma análoga a BB39, partiendo de 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fenoxibenceno (la síntesis se describe a continuación). MS (ESI): $m/z = 290,2$ $[M+H]^+$.

1-(bromometil)-4-cloro-2-fenoxibenceno

i) En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se diluyó 4-cloro-2-fenoxibenzoato de metilo (547 mg, 2,08 mmol) en tolueno (3,82 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota lentamente hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio al 70 % en tolueno (649 mg, 637 μ l, 2,25 mmol) a un máx. de 15 °C para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto, que contenía el producto (4-cloro-2-fenoxifenil)metanol, se usó directamente en la siguiente etapa.

ii) En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se enfrió ácido bromhídrico al 48 % en H₂O (6,49 g, 4,35 ml, 38,5 mmol) en un baño de hielo. Después, se añadió gota a gota lentamente 4-cloro-2-fenoxifenil)metanol (en bruto, 488 mg, 2,08 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió ácido bromhídrico al 48 % en H₂O (6,25 g, 2,18 ml, 19,25 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h, y después se enfrió hasta TA. La fase acuosa se separó, la fase orgánica se lavó cuatro veces con H₂O y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 % al 25 % en hexanos) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 85 %.

BB 181**2,2,2-trifluoroacetato de 3-((1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metoxi)azetidina**

A una solución de 3-((1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (165 mg, 443 μ mol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (202 mg, 137 μ l, 1,77 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 8 h. La mezcla se concentró al vacío (azeotrópicamente con tolueno, EtOAc y n-heptano) para proporcionar el compuesto en forma de un aceite incoloro (170 mg, 99 %). MS (ESI): m/z = 272,2 [M+H]⁺.

Etapas a) 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metanol

En un matraz de tres bocas de 50 ml, se combinó ácido 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxílico (1 g, 4,33 mmol) con THF (20 ml) para dar una solución incolora. A 0 °C, se añadió gota a gota una solución de complejo de borano y tetrahidrofurano 1,0 M en THF (6,49 ml, 6,49 mmol) durante un periodo de 15 min. La reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió gota a gota MeOH (2 ml) seguido de una solución ac. 1 M de HCl y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc (40 ml cada vez) y las capas orgánicas se lavaron con una solución ac. al 10 % de Na₂CO₃ (40 ml) seguido de salmuera (40 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 % al 30 %) para producir el compuesto en forma de un aceite incoloro (90 %) MS (ESI): m/z = 201,0 [M-16+H]⁺.

Etapas b) metansulfonato de 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]metilo

A una solución enfriada con hielo de 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metanol (350 mg, 1,61 mmol) y TEA (326 mg, 449 μ l, 3,22 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (185 mg, 126 μ l, 1,61 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y después a TA durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y DCM (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con DCM (10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para formar el compuesto de mesilato intermedio deseado en forma de un aceite de color amarillo (435 mg, 91 %). MS (ESI): m/z = 201,0 [M-mesil+H]⁺.

Etapa c) 3-((1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metoxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada con hielo de 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 1,27 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió hidruro sódico en aceite mineral (60 %, 61 mg, 1,52 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a la temperatura de un baño de hielo durante 5 min seguido de agitación a TA durante 40 min. Una solución de metansulfonato de 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil)metilo (431 mg, 1,46 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla a TA. La agitación de la suspensión se continuó a TA durante 16 h, y después a 55 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y EtOAc (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano del 0 al 40 %) produjo el producto en forma de un aceite incoloro (165 mg, 35 %) MS (ESI): m/z = 316,2 [M-56+H]⁺.

BB182

4-metilbencensulfonato de 2-((azetidin-3-iloxi)metil)-6-(4-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)piridina

Se disolvió 3-((6-(4-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 339 μ mol) en atmósfera de argón en EtOAc (2 ml), se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (77,4 mg, 407 μ mol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 min, después a 80 °C durante 3 h y a TA durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el compuesto en forma de 180 mg de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 343,2 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-((6-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (272 mg, 1,57 mmol) en THF seco (8 ml) se le añadió terc-butoxido potásico 1 M en THF (1,57 ml, 1,57 mmol) y la mezcla de reacción turbia se agitó a TA durante 30 min. Se añadió 2-bromo-6-(bromometil)-4-(trifluorometil)piridina (500 mg, 1,57 mmol) a 0-2 °C y la reacción se agitó a 0-2 °C durante 20 min.

Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se extrajo con agua, la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 % al 40 %) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro (41 %) MS (ESI): $m/z = 355,1$ $[M-56+H]^+$.

Etap a b) 3-[[6-(4-fluorofenoxi)-4-(trifluorometil)-2-piridil]metoxi]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron 3-((6-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 632 μ mol) y 4-fluorofenol (70,9 mg, 632 μ mol) en DMF (2 ml), después se añadió K_2CO_3 (131 mg, 948 μ mol) y la mezcla se agitó a 80° durante 30 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 30 %) para producir el producto en forma de un aceite de color amarillo claro (93 %). MS (ESI): $m/z = 443,4$ $[M+H]^+$.

BB183

4-metilbencensulfonato de 6-((azetidin-3-iloxi)metil)-2-(4-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)piridina

Se disolvió 3-((6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 384 μ mol) en una atmósfera de argón en EtOAc (2,27 ml) y se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (87,7 mg, 461 μ mol). La reacción se agitó a TA durante 5 min, y después a 80 °C durante 3 h y se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida a sequedad para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (89 %) MS (ESI): $m/z = 343,2$ $[M+H]^+$.

Etap a a) 6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)picolinato de metilo

6-cloro-5-(trifluorometil)picolinato de metilo (800 mg, 3,34 mmol), 4-fluorofenol (412 mg, 3,67 mmol) y K_2CO_3 (692 mg, 5,01 mmol) se disolvieron en DMF (6 ml) y se agitaron a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se extrajo tres veces con agua (20 ml cada vez), dos veces con EtOAc (30 ml cada vez), salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 50 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (67 %). MS (ESI): $m/z = 316,1$ $[M+H]^+$.

Etap a b) (6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol

A una solución agitada de 6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)picolinato de metilo (705 mg, 2,24 mmol) en THF (8 ml) se le añadió borohidruro de litio 2 M en THF (1,34 ml, 2,68 mmol) a 2-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y después se enfrió hasta 2-4 °C y se interrumpió

con 10 ml de agua (añadida lentamente). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml cada vez) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, 10 ml de una solución de NaHCO_3 y 10 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 50 %) produjo el producto en forma de un sólido incoloro (95 %). MS (ESI): m/z = 288,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas c) 6-(bromometil)-2-(4-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)piridina

A una solución de 6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol (330 mg, 1,15 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió tetrabromometano (457 mg, 1,38 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0-3 °C y durante 10 min se añadió trifenilfosfina (392 mg, 1,49 mmol) en 1 ml de DCM seco. La mezcla se agitó durante 1 h a 2-4 °C, y después se añadieron 20 ml de DCM y gel de sílice. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 40 %) para producir el producto deseado en forma de un aceite incoloro (94 %). MS (ESI): m/z = 350,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas d) 3-((6-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (183 mg, 1,06 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió terc-butoxido potásico 1 M en THF (1,11 ml, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Después, se añadió 6-(bromometil)-2-(4-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)piridina (370 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución ac. 1 M de NaHCO_3 . La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 30 %) para formar el producto en forma de un aceite incoloro (34 %). MS (ESI): m/z = 387,2 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

BB184

2,2,2-trifluoroacetato de 2-((azetidin-3-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)tiazol

A una solución de 3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)metoxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 412 μmol) en DCM seco (1,5 ml) en una atmósfera de argón se le añadió TFA (282 mg, 190 μl , 2,47 mmol) y la solución se agitó a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío (azeotrópicamente con tolueno, EtOAc y heptano) para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (98 %). MS (ESI): m/z = 265,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas a) 4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)metanol

A una solución agitada de 4-(4-fluorofenil)tiazol-2-carboxilato de etilo (835 mg, 3,32 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió borohidruro de litio 2 M en THF (1,99 ml, 3,99 mmol) a 2-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, después se enfrió hasta 2-4 °C y se interrumpió con

agua (10 ml añadidos lentamente). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml cada vez) y las capas orgánicas se lavaron con agua, 10 ml de una solución de NaHCO_3 y 10 ml de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 a 60 %) para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (94 %) MS (ESI): $m/z = 210,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa b) 2-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)tiazol

A una solución de 4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)metanol (400 mg, 1,91 mmol) en DCM seco (7 ml) se le añadió tetrabromometano (761 mg, 2,29 mmol), la solución se enfrió hasta 0-3 °C y se añadió trifenilfosfina (652 mg, 2,49 mmol) en 1 ml de DCM seco durante 10 min. La mezcla se agitó a 2-4 °C durante 1 h, y después se añadieron 20 ml de DCM. La mezcla de reacción se extrajo con agua, una solución saturada de NH_4Cl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 40 %) para proporcionar 480 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (83 %). MS (ESI): $m/z = 273,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa c) 3-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)metoxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (293 mg, 1,69 mmol) en THF seco (6 ml) se le añadió terc-butoxido potásico 1 M en THF (1,77 ml, 1,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Después de enfriar hasta 2-4 °C, se añadió 2-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)tiazol (460 mg, 1,69 mmol) en 1 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución ac. 1 M de NaHCO_3 . La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 40 %) para formar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (89 %). MS (ESI): $m/z = 365,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

BB186

2,2,2-trifluoroacetato de rac-(2R,3S)-3-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)-2-metilpirrolidina

A una solución de (2R,3S)-3-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de rac-terc-butilo (225 mg, 530 μmol) en DCM seco (2 ml) en una atmósfera de argón se le añadió TFA (242 mg, 163 μl , 2,12 mmol) y la solución se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad (azeotrópicamente con n-heptano) para proporcionar 233 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (97 %). MS (ESI): $m/z = 324,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa a) (2R,3S)-3-(2-bromo-5-(trifluorometil)fenoxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de rac-terc-butilo

A una solución de (2R,3S)-3-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de rac-terc-butilo (CAS:1807941-04-3, 150 mg, 745 μmol) en THF seco (4 ml) en una atmósfera de

argón se le añadió terc-butoxido potásico 1 M en THF (783 µl, 783 µmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 min, después se enfrió hasta 2-4 °C y se añadió lentamente una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (181 mg, 745 µmol) en 0,5 ml de THF seco. La mezcla se agitó a TA durante 2 h y después se extrajo con EtOAc y una solución acuosa al 5 % de NaHCO₃ seguido de agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se retiró por filtración y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente de EtOAc en n-heptano, del 0 al 40 %) para producir el producto en forma de un aceite de color amarillo claro (71 %). MS (ESI): m/z = 368 [M-56+H]⁺.

Los siguientes intermediarios se sintetizaron a partir de (4aR,8aS)-3-oxohexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (BB7a) y los componentes básicos adecuados de forma análoga a los métodos de reacción descritos en el presente documento.

BB N.º	Componente(s) básico(s)	MS, m/z	Método
BB203	BB198	480,1 [M+H] ⁺	A10 sin DMAP
BB204	BB201	445,1 [M+H] ⁺	A10 sin DMAP

BB206

3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidina; ácido 4-metilbencensulfónico

El compuesto se preparó de forma análoga a BB95 a partir de 3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo y ácido 4-metilbencensulfónico monohidrato. Después de la refrigeración, se formó una suspensión que se filtró. La torta de filtro se lavó con un pequeño volumen de EtOAc para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido incoloro (71,6 %). MS (ESI): m/z = 248,2 [M+H]⁺.

Etap a) (2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)fosfonato de dietilo

El compuesto se preparó de forma análoga a BB159, etapa a, a partir de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno y fosfito de trietilo. Aceite incoloro (83,4 %). MS (ESI): m/z = 315,2 [M+H]⁺.

Etap b) 3-[(E)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]vinil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se preparó de forma análoga a BB95, etapa a, a partir de (2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)fosfonato de dietilo y 3-formilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo para producir el compuesto en forma de un aceite incoloro (69,9 %). MS (ESI): m/z = 290,1 [M-56+H]⁺.

Etap c) 3-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se preparó de forma análoga a BB95, etapa b, a partir de 3-[(E)-2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]vinil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo. Aceite incoloro (92,0 %). MS (ESI): m/z = 292,2 [M-56+H]⁺.

BB208**3-[2,2-difluoro-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidina;
ácido 4-metilbencensulfónico**

El compuesto se preparó de forma análoga a BB95 a partir de 3-(2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo y ácido 4-metilbencensulfónico monohidrato y usando el material aislado del filtrado después de la evaporación, que se usó sin purificación adicional (30 %). MS (ESI): $m/z = 266,2$ $[M+H]^+$.

Etap a) 3-[2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il)acético (2 g, 9,29 mmol) y HATU (3,89 g, 10,2 mmol) en DCM (65 ml) se le añadió DIPEA (2,64 g, 3,57 ml, 20,4 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min antes de que se añadiera clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (906 mg, 9,29 mmol). La agitación se continuó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 25 g usando un sistema MPLC eluyendo con un gradiente de n-heptano:EtOAc (100:0 a 0:100) para formar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (100 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $m/z = 203,2$ $[M-56+H]^+$.

Etap a b) 3-[2-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución enfriada con hielo de 3-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 3,1 mmol) en THF (5 ml) en un matraz de 2 bocas lavado abundantemente con argón y secado con calor se le añadió gota a gota una solución turbia de bromuro de (4-(trifluorometil)fenil)magnesio 2,22 M en THF (1,95 ml, 4,34 mmol). La solución de color pardo se agitó en un baño de hielo durante 2,5 h, dejando que la temperatura alcanzara la TA. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 25 g usando un sistema MPLC eluyendo con un gradiente de n-heptano:EtOAc (100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (25,9 %). MS (ESI): $m/z = 342,3$ $[M-H]^-$.

Etap a c) 3-[2,2-difluoro-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 146 μ mol) en tolueno (0,3 ml) en atmósfera de argón se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (solución al 50 % en THF, 387 mg, 379 μ l, 874 μ mol) y la mezcla se agitó a

80 °C durante 19 h. La mezcla oscura se dejó enfriar y se añadió otro lote de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (solución al 50 % en THF, 387 mg, 379 µl, 874 µmol). El calentamiento se continuó a 80 °C durante 4 h más. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 4 g usando un sistema MPLC eluyendo con un gradiente de n-heptano:EtOAc (100:0 a 50:50) para producir el compuesto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (45,1 %). MS (ESI): m/z = 266,1 [M+H]⁺.

BB209

3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidina; ácido 4-metilbencensulfónico

El compuesto se preparó de forma análoga a BB95 a partir de 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 250,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenol (321 mg, 1,78 mmol), 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (334 mg, 1,78 mmol; NR CAS: 103057-44-9) y trifenilfosfina (467 mg, 1,78 mmol) en THF (5 ml) se le añadió (E)-diazene-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (450 mg, 1,78 mmol, NR CAS 10465-81-3) en porciones y la mezcla se agitó a TA durante 40 h. A la suspensión se le añadió gel de sílice y se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 24 g usando un sistema MPLC (ISCO) eluyendo con un gradiente de n-heptano:EtOAc (100:0 a 75:25) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (8,3 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 294,1 [M-56+H]⁺.

BB210

3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidina; ácido 4-metilbencensulfónico

El compuesto se preparó de forma análoga a BB95 a partir de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Aceite incoloro. MS (ESI): m/z = 266,1 [M+H]⁺.

Etapa a) 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se preparó de forma análoga a BB209, etapa a, a partir de 2-cloro-5-(trifluorometil)fenol y 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Sólido incoloro que se usó después de la cromatografía sin purificación adicional. MS (ESI): m/z = 310,1 [M-56+H]⁺.

BB211

3-[(E)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)vinil]azetidina; ácido 4-metilbencensulfónico

El compuesto se preparó de forma análoga a BB95 a partir de 3-[(E)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)vinil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo y ácido 4-metilbencensulfónico monohidrato. Sólido incoloro (87 %). MS (ESI): $m/z = 192,2$ $[M+H]^+$.

Etapa a) 1-(dietoxifosforilmetil)-2-fluoro-4-metil-benceno

El compuesto se preparó de forma análoga a BB206, etapa a, a partir de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-metilbenceno y fosfito de trietilo seguido de cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 40 g usando un sistema MPLC (ISCO) eluyendo con un gradiente de n-heptano:EtOAc (100:0 a 0:100). Líquido incoloro (85 %). MS (ESI): $m/z = 261,1$ $[M+H]^+$.

Etapa b) 3-[(E)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)vinil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto se preparó de forma análoga al ejemplo BB206, etapa b, a partir de 3-formilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo y 1-(dietoxifosforilmetil)-2-fluoro-4-metil-benceno. Aceite incoloro (7 %). MS (ESI): $m/z = 236,2$ $[M-56+H]^+$.