

INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES α_2 C ADRENÉRGICOS

La presente solicitud se refiere a nuevas carboxamidas heterocíclicas sustituidas, procedimientos para su producción, su uso solas o en combinación para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la
5 prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, incluidos los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como apneas del sueño centrales y obstructivas, ronquidos (ronquidos primarios y obstructivos), disfagia, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, incluidas las microangiopatías diabéticas, y enfermedades del sistema nervioso central y periférico, incluidas las enfermedades
10 neurodegenerativas y neuroinflamatorias.

Los receptores α_2 -adrenérgicos (α_2 -AR) pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G. Se unen a las proteínas G inhibitoras G_i y G_0 sensibles a la toxina Pertussis y reducen la actividad de la adenilato ciclasa. Intervienen en la mediación de diversos efectos fisiológicos en diferentes tejidos después de la estimulación por catecolaminas endógenas (adrenalina,
15 noradrenalina), que son liberadas por sinapsis o alcanzan el lugar de acción a través de la sangre. α_2 -AR juega un papel fisiológico importante, principalmente para los sistemas cardiovascular y nervioso central. Los estudios bioquímicos, fisiológicos y farmacológicos han demostrado que, además de varios α_1 -AR, existen tres subtipos de α_2 -AR (α_{2A} , α_{2B} y α_{2C}) en muchas células y tejidos diana cardiovasculares y neuronales, lo que los convierte en proteínas diana atractivas para
20 intervenciones terapéuticas. Sin embargo, hasta el día de hoy, la elucidación de la tarea fisiológica precisa de los subtipos de receptores sigue siendo difícil, ya que hay una falta de ligandos y/o antagonistas altamente selectivos de los respectivos α_2 -AR [Gyires *et al.*, *α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions*, *Neurochemistry International* **55**, 447–453, 2009; Tan und Limbird, *The α_2 -Adrenergic Receptors: Adrenergic Receptors in the 21st*
25 *Century/Receptors*, 2005, 241–265].

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio relacionado con el sueño que se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción de las vías respiratorias superiores.

Al inhalar, la permeabilidad de las vías respiratorias superiores está asegurada por la interacción de dos fuerzas opuestas. Los efectos dilatadores de los músculos de las vías respiratorias superiores
30 contrarrestan la presión intraluminal negativa que estrecha el lumen. La contracción activa del diafragma y los demás músculos respiratorios auxiliares crea una presión negativa en las vías respiratorias y, por lo tanto, representa la fuerza impulsora de la respiración. La estabilidad de las vías respiratorias superiores está determinada en gran medida por las propiedades de coordinación y contracción de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores.

Se cree que el colapso de las vías respiratorias superiores en OSA se produce al comienzo del sueño porque la actividad de varios músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores se reduce, con el resultado de que las vías respiratorias anatómicamente frágiles no permanecen abiertas. Sin embargo, algunos músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores, incluido el

5 músculo geniogloso, que es el más importante de los músculos en expansión de las vías respiratorias superiores y está innervado por el nervio hipogloso, pueden aumentar la actividad durante el sueño en respuesta a los estímulos respiratorios, y posiblemente pueden contrarrestar algunos de estos cambios al principio del sueño. Se ha observado que los pacientes con OSA tienen intervalos libres de apnea en los que la actividad del músculo geniogloso es solo un 25–40% mayor

10 en comparación con las fases de sueño con apneas obstructivas frecuentes [Jordan AS, White DP, Lo YL et al., *Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. Sleep* 2009, 32(3): 361–8]. La norepinefrina es un neuromodulador de la actividad de la neurona motora hipoglosa [Horner R.L. *Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. Respir Physiol Neurobiol* 2008, 164 (1–2): 179–196]. Se cree que la disminución del

15 impulso noradrenérgico conduce a una disminución relacionada con el sueño en la excitabilidad de las neuronas motoras hipoglosas, lo que conduce a una disminución de la actividad de los músculos dilatadores del tracto respiratorio superior, especialmente una disminución de la actividad del músculo geniogloso.

Los pacientes con apnea obstructiva del sueño tienen una alta mortalidad y morbilidad debido a

20 enfermedades cardiovasculares como presión arterial alta, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular [Vrints et al., *Acta Clin Belg.*, 68, 169–78 (2013)].

Los receptores α_2 C–adrenérgicos regulan la liberación de noradrenalina de las neuronas noradrenérgicas centrales. Son autorreceptores que están implicados en la inhibición de la retroalimentación presináptica de la noradrenalina [Hein L. et al, *Two functionally distinct alpha2–*

25 *adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission Nature* 1999, 402(6758): 181–184].

Un aumento en la actividad de las neuronas motoras del nervio hipogloso a través del antagonismo de los adrenoceptores α_2 C puede estabilizar las vías respiratorias superiores y protegerlas del colapso y la oclusión. Además, el mecanismo de estabilización de las vías respiratorias superiores también puede inhibir los ronquidos.

30 Con el ronquido primario, no hay obstrucción de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, el estrechamiento de las vías respiratorias superiores aumenta la tasa de flujo del aire inhalado y exhalado. Junto con los músculos relajados, esto hace que los tejidos blandos de la boca y la garganta se agiten en el flujo de aire. Esta ligera vibración genera los típicos ronquidos.

El ronquido obstructivo (síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, ronquidos intensos, síndrome de hipopnea) es causado por una obstrucción incompleta recurrente de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Esto conduce a un aumento de la resistencia de las vías respiratorias y, por lo tanto, a un aumento del trabajo respiratorio con considerables fluctuaciones de la presión intratorácica. El desarrollo de la presión intratorácica negativa durante la inspiración puede alcanzar valores como los que se producen como consecuencia de la obstrucción completa de la vía aérea en la apnea obstructiva del sueño. Los efectos fisiopatológicos sobre el corazón, la circulación y la calidad del sueño corresponden a los de la apnea obstructiva del sueño. Al igual que con la apnea obstructiva del sueño, la patogenia debe asumirse en una actividad alterada de los músculos dilatadores faríngeos durante el sueño durante la inspiración. El ronquido obstructivo es a menudo la etapa preliminar de la apnea obstructiva del sueño [Hollandt *et al.*, *HNO*, **48**, 628–634 (2000)].

La apnea central del sueño (CSA) ocurre cuando se altera la función cerebral o la regulación de la respiración. La CSA se caracteriza por la falta de impulso para respirar durante el sueño, lo que da como resultado períodos repetidos de respiración inadecuada o ausente y alteración del intercambio de gases. Hay diferentes formas de CSA. Estos incluyen respiración periódica causada por gran altitud, CSA idiopática (ICSA), apnea central causada por narcóticos, síndrome de hipoventilación (OHS) y respiración de Cheyne–Stokes (CSB). Si bien los mecanismos exactos pueden variar considerablemente con los diferentes tipos de CSA, un impulso del ventilador inestable durante el sueño es una característica clave [Eckert D.J. *et al.*, *Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest* 2007, **131**(2): 595–607].

La disfagia es un trastorno del proceso de deglución que tiene varias causas. El complejo proceso de control de la deglución tiene lugar en diferentes estructuras cerebrales. Existen conexiones en ambas direcciones entre la corteza cerebral, las vías corticobulbares, el tronco encefálico y los músculos periféricos de deglución. Cinco nervios craneales (nervio trigémino (V), nervio facial (VII), nervio glosofaríngeo (IX), nervio vago (X) y nervio hipogloso (XII)) y más de 25 pares de músculos están involucrados en el control y ejecución del acto de deglución [Arens C., *Position paper of the German Society of Oto–Rhino–Laryngology, Head and Neck Surgery and the German Society of Phoniatics and Pediatric Audiology – current state of clinical and endoscopic diagnostics, evaluation, and therapy of swallowing disorders in children and adults. Laryngorhinootologie*, 2015 Mar; **94** Suppl 1:306–54].

La disfagia puede tener diversas causas, por ejemplo, enfermedades estructurales de la cavidad oral y/o laringe, causas psicógenas y enfermedades neurológicas (disfagia neurogénica), tales como, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, distrofia miotónica, esclerosis letal amiotrófica, infarto cerebral, traumatismo craneoencefálico, lesiones del tronco encefálico, miositis y enfermedades

neuromusculares [Karkos PD, *Current evaluation of the dysphagic patient. Hippokratia.* 2009 Jul;13(3):141–6].

Las neuronas noradrenérgicas y α_2 -AR desempeñan un papel en la coordinación de la deglución y la respiración [Yamanishi T., *Alpha2-adrenoceptors coordinate swallowing and respiration. J Dent Res* 2010, 89 (3): 258–2639].

α_2 -AR también desempeña un papel importante en los cambios cardiovasculares. Por ejemplo, la regulación de la fuerza de contracción del corazón está regulada por un lado por la modulación central de las eferentes simpáticas. El sistema de eferencia simpático también regula los efectos directos sobre las células del músculo liso y las células endoteliales de los vasos. El sistema simpático participa en la regulación de la capacidad de eyección del corazón, pero también en el control del flujo sanguíneo local en diferentes lechos vasculares. Esto también está controlado por los α_2 -AR, que participan en la regulación de la resistencia periférica. Los vasos sanguíneos están inervados con fibras nerviosas simpáticas que discurren por la adventicia y al final de las cuales se encuentran las venas varicosas para la liberación de noradrenalina. La noradrenalina liberada modula el tono vascular local respectivo a través del α_2 -AR en las células endoteliales y las células del músculo liso.

Además de los efectos sobre los eferentes simpáticos, la función cardiovascular en la periferia también está regulada por el α_2 -AR presináptico y pos-sináptico. Las células del músculo liso y las células endoteliales expresan diferentes subtipos de α_2 -AR. La activación de los receptores α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} en las células del músculo liso conduce a la contracción con la vasoconstricción resultante [Kanagy, *Clinical Science* 109: 431–437, (2005)]. Sin embargo, la distribución de los respectivos subtipos de receptores varía en los diferentes lechos vasculares, entre las especies y entre los diferentes tamaños de vasos. Así, α_{2A} -AR parece expresarse casi exclusivamente en arterias grandes, mientras que α_{2B} -AR contribuye más al tono vascular en arterias y venas pequeñas. $AR\alpha_{2B}$ parece desempeñar un papel en la hipertensión inducida por sales [Gyires *et al.*, *α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International* 55, 447–453, (2009)]. Aunque el papel de $AR\alpha_{2C}$ en la hemodinámica no se comprende completamente, los receptores $AR\alpha_{2C}$ parecen mediar en la vasoconstricción venosa. También están implicados en la amplificación inducida por frío de la vasoconstricción inducida por receptores adrenérgicos [Chotani *et al.*, *Silent α_2C adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. Am J Physiol* 278:H1075–H1083, 2000; Gyires *et al.*, *α_2 -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International* 55, 447–453, (2009)]. El frío y otros factores (por ejemplo, proteínas tisulares, estrógeno) regulan el acoplamiento funcional de $AR\alpha_{2C}$ a las vías de señalización intracelular [Chotani *et al.*, *Distinct cAMP signaling pathways differentially regulate α_2C adrenoceptor expression: role in serum*

induction in human arteriolar smooth muscle cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol 288: H69–H76, (2005)].

El sistema adrenérgico puede activarse en condiciones fisiopatológicas, que pueden conducir, por ejemplo, a hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, aumento de la activación plaquetaria, 5 disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, trombosis, trastornos circulatorios periféricos, accidente cerebrovascular y disfunción sexual. Por ejemplo, la fisiopatología del síndrome de Raynaud y la esclerodermia no está clara en gran medida, pero se ha asociado con una actividad adrenérgica alterada. Por ejemplo, los pacientes con síndrome de Raynaud espástico tienen una expresión significativamente mayor de los receptores AR_{α_2} en sus 10 plaquetas. Esto podría estar relacionado con los ataques vasoespásticos observados en estos pacientes [Keenan und Porter, *α_2 -Adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome, Surgery*, V94(2), (1983)].

Una opción de tratamiento para tales enfermedades dirigida a influir en el sistema adrenérgico activado en los organismos es un enfoque prometedor debido a la alta eficiencia esperada y los 15 bajos efectos secundarios. Especialmente en diabéticos, que a menudo tienen niveles de catecolaminas demasiado altos, trastornos circulatorios periféricos (microangiopatías) como la retinopatía diabética, la nefropatía, pero también los trastornos pronunciados de cicatrización de heridas (úlceras del pie diabético) desempeñan un papel importante. En la enfermedad oclusiva periférica, la diabetes es una de las comorbilidades más importantes y también desempeña un papel 20 decisivo en el curso de la enfermedad (micro– y macroangiopatía). Una mayor expresión de los receptores adrenérgicos α_2C combinada con un aumento de los niveles de catecolaminas podría estar involucrada en estos procesos fisiopatológicos en los diabéticos.

En 2011 había 350 millones de diabéticos en todo el mundo ($\approx 6,6\%$ de la población) y se espera que esta cifra se duplique para 2028. Las úlceras del pie diabético son la principal causa de 25 hospitalización de los diabéticos. El riesgo de que un diabético desarrolle una úlcera del pie diabético en el transcurso de su vida es del 15–25%, el 15% de todas las úlceras del pie diabético llevan a la amputación. El 40–70% de todas las amputaciones no traumáticas en todo el mundo se realizan en diabéticos. Los factores de riesgo de las úlceras del pie diabético son traumatismos, mal control metabólico, polineuropatía sensorial, motora y autonómica, calzado inadecuado, 30 infecciones y arteriopatía periférica. El tratamiento de las úlceras del pie diabético requiere de equipos interdisciplinarios y utiliza un enfoque multifactorial: pérdida de peso, revascularización (en el caso de enfermedad arterial periférica, EAP), mejora del control metabólico, extirpación de heridas, vendajes, dalteparina, Regranex (PDGF) y amputación. Los costos de tratamiento por úlcera de pie diabético (excluida la amputación) son de \$ 7.000 a \$ 10.000. El 33% de todas las

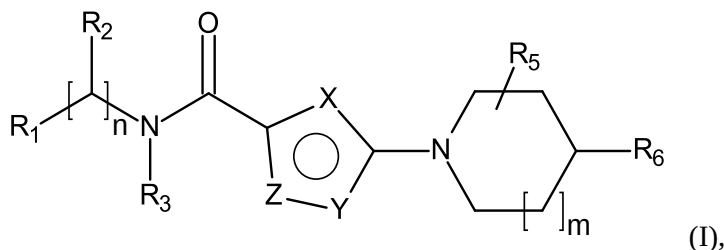
úlceras del pie diabético no cicatrizan en 2 años y hay una alta tasa de recaída (34% en el primer año, 61% en 3 años).

Los compuestos de esta solicitud son adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades causadas por activación o por un receptor adrenogénico α_2C activado, así como enfermedades que son causadas secundariamente por daño relacionado con el receptor adrenérgico α_2C .

Las enfermedades que deben mencionarse en este contexto son, en particular, los trastornos respiratorios, los trastornos respiratorios relacionados con el sueño como las apneas centrales y obstructivas del sueño, las apneas mixtas del sueño, la respiración de Cheyne–Stoke, los ronquidos (ronquidos primarios y obstructivos), la alteración del impulso respiratorio central, el síndrome de muerte súbita del lactante, la hipoxia posoperatoria y apnea, trastornos respiratorios musculares, trastornos respiratorios tras ventilación prolongada, trastornos respiratorios durante la adaptación en alta montaña, disfagia, enfermedades pulmonares agudas y crónicas con hipoxia e hipercapnia, trastornos circulatorios periféricos (microangiopatías) como retinopatía diabética, nefropatía diabética y trastornos de cicatrización de heridas (úlceras del pie diabético), enfermedades del sistema nervioso central y periférico, especialmente demencia, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH), síndrome de la Tourette, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, blefaroespasma u otros psicosis inducida por fármacos, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, trastorno de pánico, enfermedades causadas por cambios en las hormonas sexuales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington.

El objeto de la presente invención es proporcionar nuevas sustancias que actúen como antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2C potentes y selectivos y, como tales, para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como apneas obstructivas y centrales del sueño, ronquidos, disfagia, enfermedades del sistema nervioso central y periférico y trastornos circulatorios periféricos (microangiopatías) tales como retinopatía diabética, nefropatía diabética y trastornos de cicatrización de heridas (úlceras del pie diabético).

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en donde

X representa S, N u O;

Y representa N, S u O,

en donde, cuando X es igual a S, entonces Y es igual a N;

5 en donde, cuando X es igual a O, entonces Y es igual a N;

Z representa CR₄, O o NR₄,

en donde, cuando X es igual a N e Y es igual a N, entonces Z es igual a O;

en donde, cuando X es igual a S, entonces Z es igual a CR₄ o NR₄

R₁ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo,

10 en donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₄), alcoxi (C₁–C₄), halógeno;

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

en donde alcoxi (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

15 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₄), cicloalquilo (C₃–C₅), alcoxi (C₁–C₄), ciano, hidroxilo, halógeno;

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

R₂ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄);

20 en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

o

junto al átomo de carbono al que está unido R₂, forma un anillo cicloalquilo (C₃–C₄),

R₃ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄),

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

25 R₄ en CR₄ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), cicloalquilo (C₃–C₄), fenilo, halógeno;

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno y fenilo con halógeno,

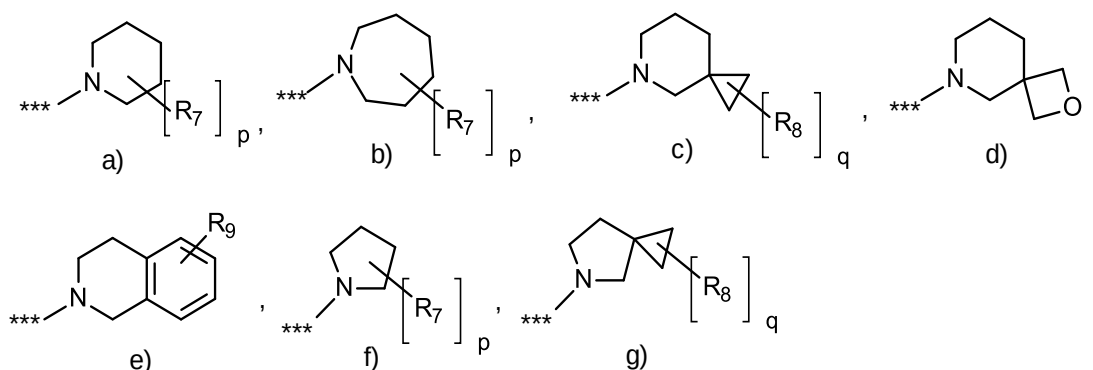
en NR₄ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), cicloalquilo (C₃–C₄), fenilo;

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno y fenilo con halógeno,

5

R₅ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), alcoxi (C₁–C₄), halógeno,

R₆ representa uno de los grupos de las fórmulas a), b), c), d), e), f) o g)



10

en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente,

en donde R₇ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), cicloalquilo (C₃–C₄), alcoxi (C₁–C₄), cicloalcoxi (C₃–C₄), fenilo,

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃–C₄), alcoxi (C₁–C₄), cicloalcoxi (C₃–C₄) y puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

15

en donde alcoxi (C₁–C₄) puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃–C₄) y puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

en donde cicloalquilo (C₃–C₄) puede estar sustituido con monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo y puede estar sustituido hasta dos veces con halógeno,

20

en donde alcoxi (C₁–C₄) puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃–C₄) y puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

en donde cicloalquilo (C₃–C₄) puede estar sustituido una vez o dos veces con halógeno,

en donde cicloalcoxi (C₃–C₄) puede estar sustituido hasta dos veces con halógeno,

en donde R₈ representa hidrógeno o flúor,

en donde R₉ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), alcoxi (C₁–C₄), halógeno;

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido con alcoxi (C₁–C₄),

5 n representa 0 o 1,

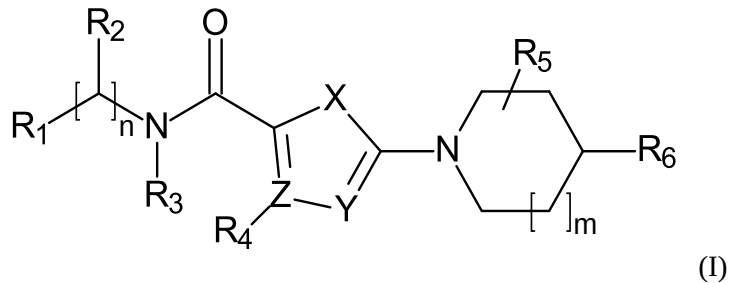
m representa 0, 1 o 2,

p representa 0, 1 o 2 y

q representa 0, 1 o 2,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula general (I)



en donde

X representa S, N, O;

15 Y representa N, S, O,

en donde, cuando X es igual a S, entonces Y es igual a N;

Z representa C, O, N,

en donde, cuando X es igual a N e Y es igual a N, entonces Z es igual a O;

R₁ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo,

en donde heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₄), alcoxi (C₁–C₄), halógeno;

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

5 en donde alcoxi (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₄), cicloalquilo (C₃–C₅), alcoxi (C₁–C₄), ciano, hidroxilo, halógeno;

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

10 R₂ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄);

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

o

junto al átomo de carbono al que está unido R₂, forma un anillo cicloalquilo (C₃–C₄),

R₃ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄),

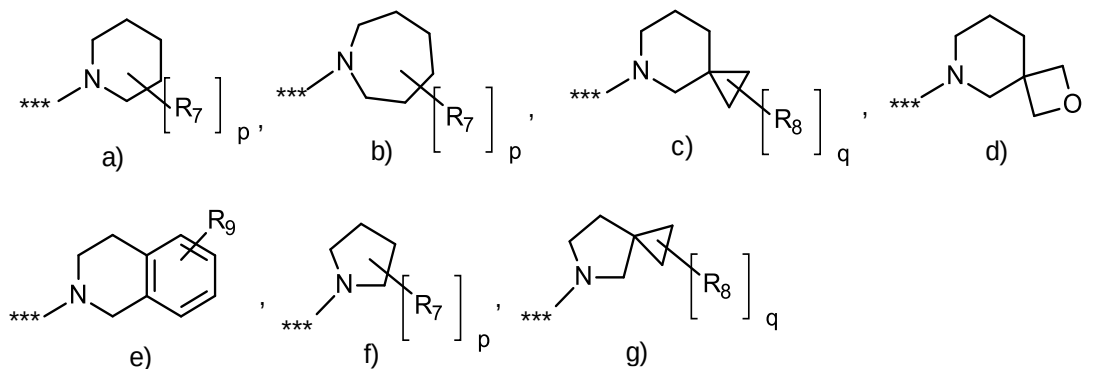
15 en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

R₄ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), cicloalquilo (C₃–C₄), fenilo, halógeno;

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno y fenilo con halógeno,

R₅ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), alcoxi (C₁–C₄), halógeno,

20 R₆ representa uno de los grupos de las fórmulas a), b), c), d), e), f) o g)



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente,

en donde R₇ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), cicloalquilo (C₃–C₄), alcoxi (C₁–C₄),
5 cicloalcoxi (C₃–C₄), fenilo,

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃–C₄), alcoxi (C₁–C₄), cicloalcoxi (C₃–C₄) y puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

en donde alcoxi (C₁–C₄) puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃–C₄) y puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

10 en donde cicloalquilo (C₃–C₄) puede estar sustituido con monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo y puede estar sustituido hasta dos veces con halógeno,

en donde alcoxi (C₁–C₄) puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃–C₄) y puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

15 en donde cicloalquilo (C₃–C₄) puede estar sustituido una vez o dos veces con halógeno,

en donde cicloalcoxi (C₃–C₄) puede estar sustituido hasta dos veces con halógeno,

en donde R₈ representa hidrógeno o flúor,

en donde R₉ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), alcoxi (C₁–C₄), halógeno;

20 en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido con alcoxi (C₁–C₄),

n representa 0 o 1,

m representa 0, 1 o 2,

p representa 0, 1 o 2 y

q representa 0, 1 o 2,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales,
5 solvatos y solvatos de las sales, los compuestos de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales y los comprendidos por la fórmula (I), Los compuestos mencionados a continuación como formas de realización de ejemplo y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en la medida en que los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados a continuación no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Los compuestos según la invención son también N-óxidos y S-óxidos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención se prefieren como sales en el contexto de la presente invención. También se incluyen las sales que por sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el
15 aislamiento, purificación o almacenamiento de los compuestos según la invención.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención con un átomo de nitrógeno suficientemente básico en una cadena o anillo, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico o “ácido mineral”, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido
20 bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido disulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico, o con un ácido orgánico como ácido fórmico, ácido acético, ácido acetoacético, ácido pirúvico, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido canfórico, ácido cinámico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido
25 diglucónico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido itacónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido esteárico, ácido
30 láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido adípico, ácido algínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido D-glucónico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido glucoheptanoico, ácido glicerofosfórico, ácido aspártico, ácido sulfosalicílico o ácido tiociánico.

Otra sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto suficientemente ácido de la presente invención es también una sal alcalina, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal alcalinotérrea, por ejemplo, una sal de calcio, magnesio o estroncio, o una sal de aluminio o zinc o una sal de amonio, que se deriva de amoníaco o de una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria con 1 a 20 átomos de carbono, como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilglucamina, *N,N*-dimetilglucamina, *N*-etilglucamina, 1,6-hexandiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, 2-amino-1,3-propandiol, 3-amino-1,2-propanodiol, 4-amino-1,2,3-butanotriol, o una sal con un ion amonio cuaternario con 1 a 20 átomos de carbono tales como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio, colina o benzalconio.

El experto en la técnica también es consciente de que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos con el ácido orgánico o inorgánico correspondiente utilizando varios métodos conocidos. Alternativamente, las sales alcalinas y alcalinotérreas de los compuestos ácidos según la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos según la invención con la base apropiada según varios métodos conocidos.

La presente invención incluye todas las posibles sales de los compuestos de la presente invención como sales individuales o como una mezcla de estas sales en cualquier proporción.

Si en el presente texto, especialmente en la parte experimental, se menciona un compuesto como una forma de sal con la base o ácido correspondiente para la síntesis de intermedios y ejemplos de la presente invención, la composición estequiométrica exacta de la forma de sal, determinada por el respectivo procedimiento de preparación y/o de purificación obtenido, en la mayoría de los casos desconocido. A menos que se indique lo contrario, las adiciones a los nombres químicos o fórmulas estructurales que se refieren a sales, como “clorhidrato”, “trifluoroacetato”, “sal de sodio” o “*x* HCl”, “*x* CF₃COOH”, “*x* Na⁺” significan una forma de sal, no se da la estequiometría de esta sal. Esto se aplica en consecuencia a los casos en los que se obtuvieron intermedios de síntesis o compuestos de ejemplo o sales de ellos como solvatos, por ejemplo como hidratos, según el procedimiento de preparación y/o purificación descrito.

En el contexto de la invención, los solvatos son aquellas formas de los compuestos según la invención que, en estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos que se coordinan con el agua. Se prefieren los hidratos como solvatos en el contexto de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas dependiendo de su estructura, es decir, en forma de isómeros de configuración o, si es necesario, también como isómeros de configuración (enantiómeros y/o diastereómeros, incluidos los de los atropisómeros). Por lo tanto, la presente invención incluye los enantiómeros y diastereómeros así como sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, los constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar de una manera conocida. Para ello se utilizan preferentemente métodos cromatográficos, en particular cromatografía HPLC en fases de separación quirales o aquirales. En el caso de ácidos carboxílicos como productos intermedios o finales, alternativamente puede tener lugar la separación mediante sales diaestereoméricas con ayuda de bases de amina quirales.

En el contexto de la presente invención, se entiende por “enantioméricamente puro” que el compuesto en cuestión está presente en un exceso enantiomérico superior al 95%, preferentemente superior al 98%, con respecto a la configuración absoluta de los centros quirales. El exceso enantiomérico (valor ee) se calcula evaluando el cromatograma de un análisis de HPLC en una fase quiral utilizando la siguiente fórmula:

$$ee = \left| \frac{\text{enantiómero 1 (porcentaje de área)} - \text{enantiómero 2 (porcentaje de área)}}{\text{enantiómero 1 (porcentaje de área)} + \text{enantiómero 2 (porcentaje de área)}} \right| \times 100\%.$$

Si los compuestos según la invención pueden existir en formas tautoméricas, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas.

La presente invención también incluye todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos según la invención. Por variante isotópica de un compuesto según la invención se entiende aquí un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto según la invención está frente a otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente a la habitual o predominantemente se intercambia la masa atómica de origen natural (“parte no natural”). La expresión “parte no natural” debe entenderse como una parte de dicho isótopo que es superior a su abundancia natural. Las frecuencias naturales de los isótopos que se utilizarán en este contexto se pueden encontrar en “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70 (1), 217–235, 1998. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto según la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, Bromo y yodo, como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I. Ciertas variantes isotópicas de un compuesto según la invención, como en particular aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, pueden ser útiles, por ejemplo, para investigar el mecanismo activo o la distribución en el cuerpo de los principios activos; debido a que son comparativamente fáciles de fabricar y detectar, los compuestos marcados con isótopos

³H o ¹⁴C son particularmente adecuados para este propósito. Además, la incorporación de isótopos, como el deuterio, puede conllevar ciertas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, como en cuanto a una extensión de la vida media en el cuerpo o una reducción de la dosis efectiva requerida; por lo tanto, tales modificaciones de las conexiones según la invención pueden, si es necesario, representar también una forma de realización preferida de la presente invención. Con respecto al tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos aquí indicados, la variante o las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) contienen preferentemente deuterio (“compuestos de fórmula general (I) que contienen deuterio”). Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como ³H o ¹⁴C, son útiles, por ejemplo, en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Estos isótopos son particularmente preferidos porque son fáciles de instalar y detectar. Los isótopos emisores de positrones tales como ¹⁸F o ¹¹C pueden incorporarse en un compuesto de fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) son adecuadas para su uso en aplicaciones de formación de imágenes in vivo. Los compuestos que contienen deuterio y ¹³C de fórmula general (I) pueden usarse en el contexto de estudios preclínicos o clínicos en análisis de espectrometría de masas (H. J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131). Las variantes isotópicas de los compuestos según la invención se pueden producir según métodos generalmente habituales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, según los métodos descritos a continuación y los de la implementación. Ejemplos de las instrucciones dadas, en las que se utilizan los modos isotópicos correspondientes de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

Las variantes isotópicas de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar generalmente por métodos conocidos por el experto en la técnica, como los descritos en los esquemas y/o ejemplos aquí descritos, reemplazando un reactivo con una variante isotópica del reactivo, preferentemente un reactivo que contenga deuterio. Dependiendo de los sitios de deuteración deseados, en algunos casos el deuterio de D₂O puede incorporarse directamente en los compuestos o en reactivos que pueden usarse para la síntesis de dichos compuestos (Esaki et al., Tetrahedron, 2006, 62, 10954; Esaki et al., Chem. Eur. J., 2007, 13, 4052). También se ha descrito un método fotoquímico de deuterio y tritiación (YY Loh et al., Science 10.1126/science.aap9674 (2017)). Un reactivo útil para incorporar deuterio en moléculas es también el gas deuterio. Una ruta rápida para incorporar deuterio es la deuteración catalítica de enlaces olefínicos (HJ Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131; JR Morandi et al., J. Org. Chem., 1969, 34 (6), 1889) y enlaces acetilénicos (NH Khan, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., Tetrahedron, 2011, 52, 3865) Para el intercambio directo de hidrógeno por deuterio en hidrocarburos que contienen grupos funcionales, se pueden usar catalizadores metálicos (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia de gas deuterio (JG Atkinson et al., patente U. S. N.º 3.966.781) Varios reactivos deuterados y componentes básicos están disponibles comercialmente de empresas tales como C/D/N Isotopes,

Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, EE.UU.; y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, Nueva Jersey, EE. UU. Se puede encontrar información adicional sobre la técnica anterior con respecto al intercambio deuterio–hidrógeno, por ejemplo, en Hanzlik et al., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3992–3997; Hanzlik, R. P. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 160, 844; Reider, P.J. et al., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3326–3334; M. Jarman et al., *Carcinogenesis*, 1993, 16 (4), 683–688; J. Atzrodt et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., 2000, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1519–1520; K. Kassahun et al., WO 2012/112363.

La expresión “compuesto que contiene deuterio de fórmula general (I)” se define como un compuesto de fórmula general (I) en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más átomos de deuterio y en el que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de la fórmula general (I) es superior a la abundancia natural de deuterio, que es de aproximadamente el 0,015%. En particular, en un compuesto que contiene deuterio de fórmula general (I), la frecuencia de deuterio en cada posición deuterada del compuesto de fórmula general (I) es superior al 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% o 80%, preferentemente superior al 90%, 95%, 96% o 97%, incluso más preferentemente superior al 98% o 99% en esta posición o en estas posiciones. Se entenderá que la abundancia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la abundancia de deuterio en otras posiciones deuteradas.

Incorporando selectivamente uno o más átomos de deuterio en un compuesto de fórmula general (I), las propiedades fisicoquímicas (tales como, por ejemplo, acidez [A. Streitwieser *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2759; C. L. Perrin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 4490], basicidad [C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144; C. L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641], lipofilia [B. Testa et al., *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271]) y/o se modifica el perfil metabólico de la molécula y se producen cambios en la relación del compuesto original con respecto a los metabolitos o en las cantidades de metabolitos formados. Tales cambios pueden conducir a ciertos beneficios terapéuticos y, por lo tanto, pueden ser preferidos en determinadas circunstancias. Se han informado tasas metabólicas reducidas y cambios metabólicos, en los que cambia la proporción de metabolitos (DJ Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79; AE Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Estos cambios en la exposición al compuesto original y a los metabolitos pueden tener consecuencias importantes con respecto a la farmacodinámica, tolerabilidad y eficacia de un compuesto de fórmula general (I) que contiene deuterio. En algunos casos, el reemplazo de deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito indeseable o tóxico y aumenta la formación de un metabolito deseado (por ejemplo, nevirapina: AM Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Uetrecht et al., *Chemical Research in Toxicology*, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: AE Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). En otros casos, el efecto

principal de la deuteración es reducir la tasa de depuración sistémica. Esto aumenta la vida media biológica del compuesto. Los posibles beneficios clínicos incluyen la capacidad de mantener una exposición sistémica similar con niveles máximos disminuidos y niveles mínimos aumentados. Dependiendo de la relación farmacocinética/farmacodinámica del compuesto respectivo, esto
5 podría provocar menos efectos secundarios y una mayor eficacia. Ejemplos de este efecto de deuterio son Indiplon (AJ Morales et al., Abstract 285, The 15th North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, 12–16 de octubre de 2008), ML–337 (CJ Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) y odanacatib (K. Kassahun et al., documento WO 2012/112363). También se han informado otros casos en los que las tasas de metabolismo
10 reducidas conducen a un aumento de la exposición al fármaco sin cambiar la tasa de eliminación sistémica (por ejemplo, rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneimittel. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295; telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Los fármacos deuterados que exhiben este efecto pueden tener requisitos de dosis reducidos (por ejemplo, menor número de dosis o dosis más bajas para lograr el efecto deseado) y/o conducir a cargas de metabolitos más
15 bajas.

Un compuesto de fórmula general (I) puede tener varios sitios potenciales de ataque para el metabolismo. Para optimizar los efectos descritos con anterioridad sobre las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, se pueden seleccionar compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I) con un patrón específico de uno o más intercambios deuterio–hidrógeno. En
20 particular, el (los) átomo(s) de deuterio de los compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I) están unidos a un átomo de carbono y/o están en las posiciones del compuesto de fórmula general (I) que son sitios de ataque de enzimas metabólicas como, por ejemplo, citocromo P₄₅₀.

Además, la presente invención también incluye profármacos de los compuestos según la invención.
25 El término “profármacos” indica aquí compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que se convierten en compuestos según la invención, por ejemplo, de forma metabólica o hidrolítica durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

En el contexto de la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes tienen el siguiente significado:

30 En el contexto de la invención, alquilo representa un radical alquilo lineal o ramificado con el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, n–propilo, iso–propilo, n–butilo, iso–butilo, 1–metilpropilo, ter–butilo, n–pentilo, iso–pentilo, 1–etilpropilo, 1–metilbutilo, 2–metilbutilo, 3–metilbutilo, n–hexilo, 1–metilpentilo, 2–metilpentilo, 3–metilpentilo, 4–metilpentilo, 3,3–dimetilbutilo, 1–etilbutilo, 2–etilbutilo, 1,4–dimetilpentilo, 4,4–dimetilpentilo y
35 1,4,4–trimetilpentilo.

En el contexto de la invención, alcoxi representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos los siguientes: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, iso-butoxi y ter-butoxi.

En el contexto de la invención, cicloalcoxi representa un radical alcoxi cíclico que tiene de 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: ciclopropoxi o ciclobutoxi.

En el contexto de la invención, cicloalquilo o carbociclo significa un carbociclo saturado mono, poli o espirocíclico, preferentemente mono- o bicíclico, con un total de 3 a 8 átomos en el anillo. Un carbociclo saturado monocíclico es sinónimo de cicloalquilo. Ejemplos son: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, espiro[2,3]hexilo, espiro[2,4]heptilo, espiro[2,5]octilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, triciclo[3.3.1.1³,7]decilo. Se prefiere el cicloalquilo monocíclico con 3 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

Heteroarilo de 5 o 6 miembros en el contexto de la invención significa un heterociclo aromático monocíclico (heteroaromático) con un total de 5 o 6 átomos de anillo, que tiene hasta tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes de las series N, O y/o S y está enlazado mediante un átomo de carbono del anillo u opcionalmente mediante un átomo de nitrógeno del anillo. Los ejemplos incluyen: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo.

En general, y a menos que se indique lo contrario, los grupos heteroarilo incluyen todas las formas isoméricas posibles, por ejemplo, tautómeros e isómeros posicionales con respecto al punto de unión al resto de la molécula. Por lo tanto, como ejemplo ilustrativo, no limitativo, el término piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, o el término tienilo incluye 2-tienilo y 3-tienilo.

En el contexto de la invención, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro o flúor.

Si los radicales en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales pueden, a menos que se especifique lo contrario, estar sustituidos una o más veces. En el contexto de la presente invención, se aplica que, para todos los radicales que aparecen más de una vez, su significado es independiente entre sí. Si los radicales en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales pueden, a menos que se especifique lo contrario, estar mono- o polisustituidos. Se prefiere la sustitución con uno o con dos sustituyentes idénticos o diferentes.

Para los propósitos de la presente invención, el término “tratamiento” o “tratar” abarca inhibir, retrasar, detener, aliviar, debilitar, restringir, reducir, suprimir, reprimir o curar una enfermedad, una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de salud, el desarrollo, curso o progresión de tales condiciones y/o los síntomas de tales condiciones. Se entiende que el término

5 “terapia” es sinónimo del término “tratamiento”.

Los términos “prevención” o “profilaxis” se utilizan como sinónimos en el contexto de la presente invención y denotan la evitación o reducción del riesgo, una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de salud, o adquirir, experimentar, sufrir o tener el desarrollo o progresión de tales condiciones y/o los síntomas de tales condiciones.

10 El tratamiento o prevención de una enfermedad, dolencia, afección, lesión o trastorno de salud puede ser parcial o total.

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en donde

X representa S o N;

Y representa N, S u O,

15 en donde, cuando X es igual a S, entonces Y es igual a N;

Z representa CR₄, N u O,

en donde, cuando X es igual a N e Y es igual a N, entonces Z es igual a O;

en donde, cuando X es igual a S, entonces Z es igual a N o CR₄

R₁ representa piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo,

20 en donde piridinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi,

en donde pirazolilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), flúor, cloro, trifluorometilo,

25 en donde tiazolilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor, cloro,

en donde tienilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor, cloro,

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), cicloalquilo (C₃–C₄), metoxi, ciano, hidroxilo, flúor, cloro, trifluorometilo;

R₂ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₂),

5 o

junto con el átomo de carbono al que está unido R₂, forma un anillo ciclopropilo,

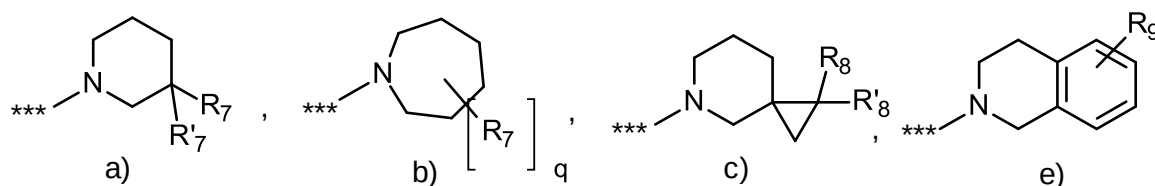
R₃ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₂);

R₄ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₂), cicloalquilo (C₃–C₄), trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

10 en donde fenilo puede estar sustituido con halógeno,

R₅ representa hidrógeno alquilo (C₁–C₂), metoxi, flúor;

R₆ representa uno de los grupos de las fórmulas a), b), c) o e),



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente,

15 en donde R₇ o R'₇ representan, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), cicloalquilo (C₃–C₄), alcoxi (C₁–C₂), cicloalcoxi (C₃–C₄), monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, fenilo,

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido con metoxi, n-butoxi, ciclopropilo, ciclobutoxi y hasta dos veces con flúor,

20 en donde metoxi puede estar sustituido con ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometilo,

en donde ciclopropilo puede estar sustituido con monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo,

en donde ciclobutilo puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

25

en donde n-butoxi puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

en donde alcoxi (C₁–C₂) puede estar sustituido con ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutoxi, trifluorometilo y

5 en donde ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con flúor,

en donde cicloalcoxi (C₃–C₄) puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

en donde R₈ o R'₈ representan, de modo independiente entre sí, hidrógeno o flúor,

en donde R₉ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), alcoxi (C₁–C₂), metoxietilo, flúor, cloro;

10 n representa 0 o 1 y

m representa 1 o 2,

q representa 0 o 2,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en donde

15 X representa S, N;

Y representa N, S, O,

en donde, cuando X es igual a S, entonces Y es igual a N;

Z representa C, O,

en donde, cuando X es igual a N e Y es igual a N, entonces Z es igual a O;

20 R₁ representa piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo,

en donde piridinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi,

en donde pirazolilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), flúor, cloro, trifluorometilo,

en donde tiazolilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor, cloro,

en donde tienilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor, cloro,

5 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), cicloalquilo (C₃–C₄), metoxi, ciano, hidroxilo, flúor, cloro, trifluorometilo;

R₂ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₂),

o

10 junto con el átomo de carbono al que está unido R₂, forma un anillo ciclopropilo,

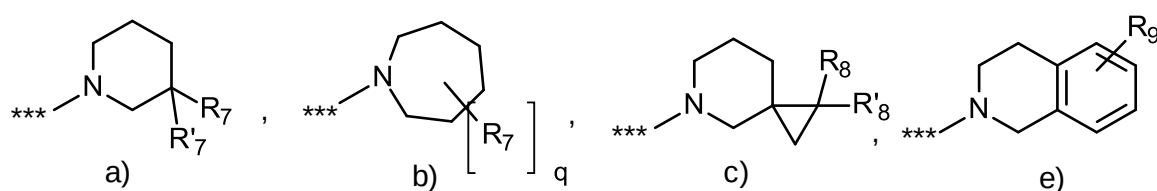
R₃ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₂);

R₄ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₂), cicloalquilo (C₃–C₄), trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

en donde fenilo puede estar sustituido con halógeno,

15 R₅ representa hidrógeno alquilo (C₁–C₂), metoxi, flúor;

R₆ representa uno de los grupos de las fórmulas a), b), c) o e),



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente,

20 en donde R₇ o R'₇ representan, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), cicloalquilo (C₃–C₄), alcoxi (C₁–C₂), cicloalcoxi (C₃–C₄), monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, fenilo,

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido con metoxi, n–butoxi, ciclopropilo, ciclobutoxi y hasta dos veces con flúor,

25 en donde metoxi puede estar sustituido con ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometilo,

en donde ciclopropilo puede estar sustituido con monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo,

en donde ciclobutilo puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

5 en donde n-butoxi puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

en donde alcoxi (C₁–C₂) puede estar sustituido con ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutoxi, trifluorometilo y

en donde ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con flúor,

10 en donde cicloalcoxi (C₃–C₄) puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

en donde R₈ o R'₈ representan, de modo independiente entre sí, hidrógeno o flúor,

en donde R₉ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), alcoxi (C₁–C₂), metoxietilo, flúor, cloro;

n representa 0 o 1 y

15 m representa 1 o 2,

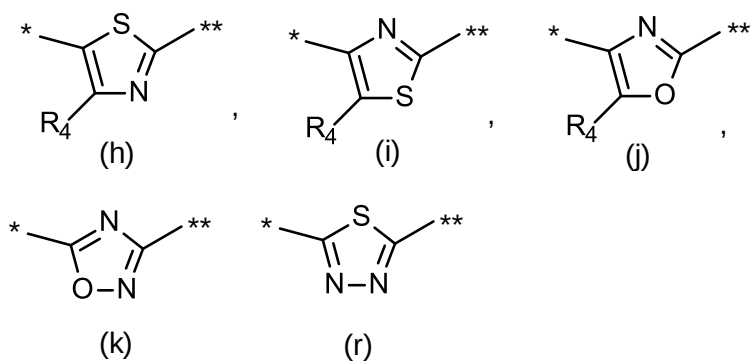
q representa 0 o 2,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I),

en donde

20 X, Y y Z se seleccionan de modo tal que el anillo 5 aromático presente las fórmulas estructurales h), i), j), k) o (r),



en donde * caracteriza la unión con el grupo carbonilo y ** caracteriza la unión con el átomo de N del anillo piperidina adyacente y

R₁ representa piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo,

5 en donde piridinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi,

en donde pirazolilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), flúor, cloro, trifluorometilo,

en donde tiazolilo puede estar sustituido con cloro,

10 en donde tienilo puede estar sustituido con flúor,

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), cicloalquilo (C₃–C₄), metoxi, ciano, hidroxilo, flúor, cloro, trifluorometilo;

R₂ representa hidrógeno, metilo,

15 o

junto al átomo de carbono al que está unido R₂, forma un anillo ciclopropilo,

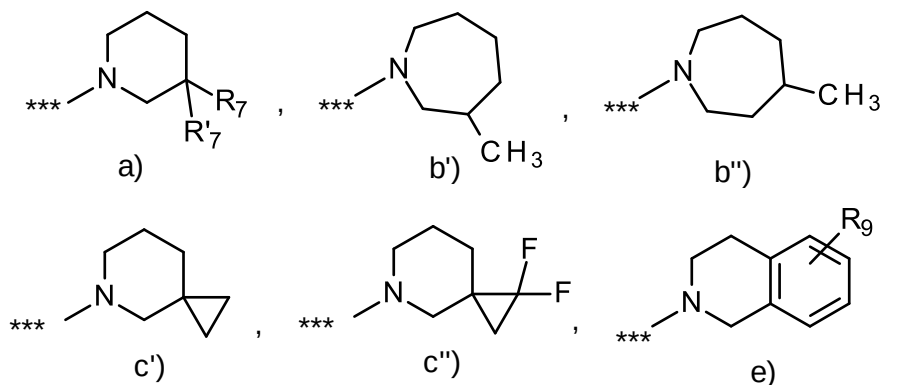
R₃ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₂);

R₄ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

en donde fenilo puede estar sustituido con cloro,

20 R₅ representa hidrógeno, flúor;

R₆ representa uno de los grupos de las fórmulas a), b'), b''), c'), c'') o e),



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente,

en donde R_7 o R'_7 representan, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo (C_1 – C_4),
 5 cicloalquilo (C_3 – C_4), alcoxi (C_1 – C_2), cicloalcoxi (C_3 – C_4), monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, fenilo,

en donde alquilo (C_1 – C_4) puede estar sustituido con metoxi, n–butoxi, ciclopropilo, ciclobutoxi y hasta dos veces con flúor,

en donde metoxi puede estar sustituido con ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometilo,

10 en donde ciclopropilo puede estar sustituido con monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo,

en donde ciclobutilo puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

en donde n–butoxi puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

15 en donde alcoxi (C_1 – C_2) puede estar sustituido con ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutoxi, trifluorometilo y

en donde ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con flúor,

en donde cicloalcoxi (C_3 – C_4) puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

20 en donde R_9 representa hidrógeno, metilo, ter.–butilo, metoxi, metoximetilo, flúor, cloro;

n representa 0 o 1 y

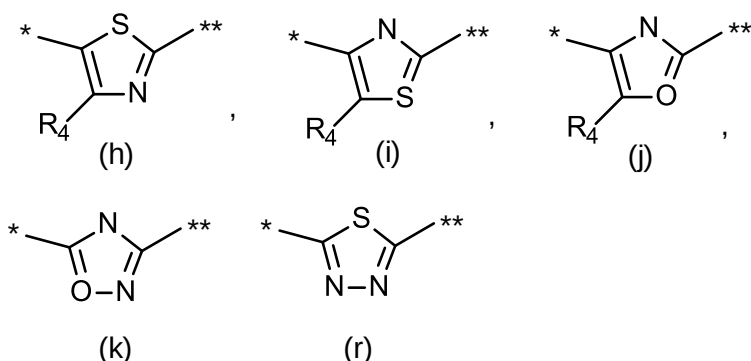
m representa 1 o 2,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I),

en donde

X, Y y Z representa un grupo de las fórmulas h), i), j), k) o (r),



5

en donde * caracteriza la unión con el grupo carbonilo y ** caracteriza la unión con el átomo de N del anillo piperidina adyacente y

R₁ representa piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo,

10 en donde piridinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi,

en donde pirazolilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), flúor, cloro, trifluorometilo,

en donde tiazolilo puede estar sustituido con cloro,

en donde tienilo puede estar sustituido con flúor,

15 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), cicloalquilo (C₃–C₄), metoxi, ciano, hidroxilo, flúor, cloro, trifluorometilo;

R₂ representa hidrógeno, metilo,

o

20 junto al átomo de carbono al que está unido R₂, forma un anillo ciclopropilo,

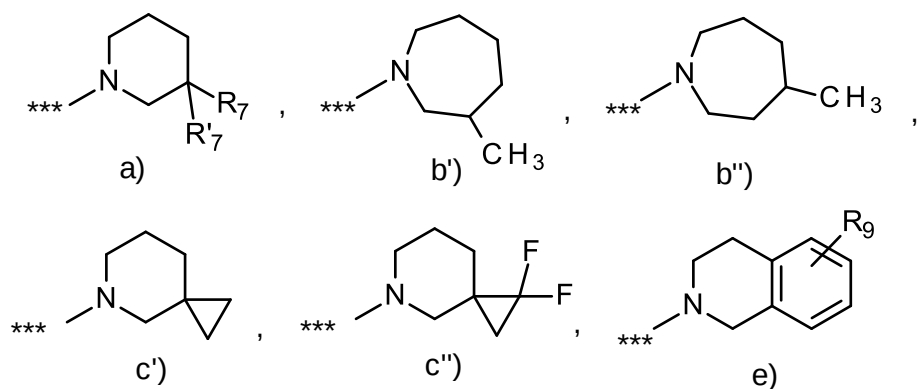
R₃ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₂);

R₄ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

en donde fenilo puede estar sustituido con cloro,

R₅ representa hidrógeno, flúor;

R₆ representa uno de los grupos de las fórmulas a), b'), b''), c'), c'') o e),



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente,

en donde R₇ o R'₇ representan, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), cicloalquilo (C₃–C₄), alcoxi (C₁–C₂), cicloalcoxi (C₃–C₄), monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, fenilo,

10 en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido con metoxi, n–butoxi, ciclopropilo, ciclobutoxi y hasta dos veces con flúor,

en donde metoxi puede estar sustituido con ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometilo,

15 en donde ciclopropilo puede estar sustituido con monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo,

en donde ciclobutilo puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

en donde n–butoxi puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

20 en donde alcoxi (C₁–C₂) puede estar sustituido con ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutoxi, trifluorometilo y

en donde ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con flúor,

en donde cicloalcoxi (C₃–C₄) puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

en donde R₉ representa hidrógeno, metilo, ter.-butilo, metoxi, metoximetilo, flúor, cloro;

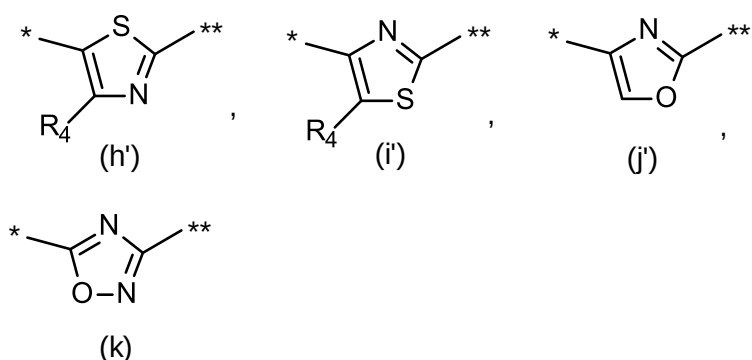
n representa 0 o 1 y

m representa 1 o 2,

5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

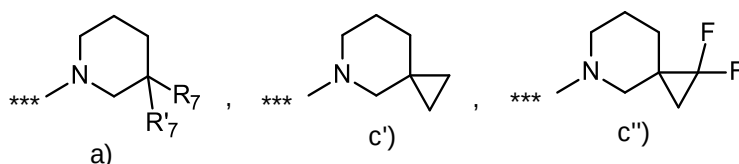
Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en donde

X, Y y Z se seleccionan de modo tal que el anillo 5 aromático presente las fórmulas estructurales h'), i'), j') o k),



- 10 R₁ representa piridinilo, 2-etilpiridinilo, 4,6-dimetilpiridinilo, 3,5-difluoropiridinilo, 3-fluoropiridinilo, 4-trifluorometilpiridinilo, 6-trifluorometilpiridinilo, 5-cloro-3-fluoropiridinilo, 3-cloro-5-fluoropiridinilo, 3-metilpiridinilo, 4-metilpiridinilo, 6-metilpiridinilo, 3-cloropiridinilo, 5-cloropiridinilo, 6-trifluorometoxipiridinilo, fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 5-cloro-2-hidroxifenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazolilo, 5-cloro-1,3-tiazolilo, 5-fluoro-2-tienilo;
- 15
- 20 R₂ representa hidrógeno o metilo;
- R₃ representa hidrógeno, metilo;
- R₄ representa hidrógeno, etilo o trifluorometilo;
- R₅ representa hidrógeno, flúor;

R₆ representa un grupo de la fórmula a), c') o c'')



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente,

5 en donde R₇ y R'₇ representan, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, 3,3-difluorociclobutilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclopropilmetoximetilo, ciclobutiloximetilo, 3-fluorbutiloximetilo, 3,3-difluorociclobutilmetoximetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 2,2-difluorociclopropilmetoxi, 10 difluorociclobutiloxi, 3,3-difluorociclobutiloxi, fluorometilciclopropilmetoxi, difluorometilciclopropilmetoxi, trifluorometilciclopropilmetoxi, flúor;

n representa 0 o 1 y

m representa 1,

15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en donde

X, Y y Z representa 1,3-tiazolilo, 1,3-oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolil;

20 R₁ representa piridinilo, 2-etilpiridinilo, 4,6-dimetilpiridinilo, 3,5-difluoropiridinilo, 3-fluoropiridinilo, 4-trifluorometilpiridinilo, 6-trifluorometilpiridinilo, 5-cloro-3-fluoropiridinilo, 3-cloro-5-fluoropiridinilo, 3-metilpiridinilo, 4-metilpiridinilo, 6-metilpiridinilo, 3-cloropiridinilo, 5-cloropiridinilo, 6-trifluorometoxipiridinilo, fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 5-cloro-2-hidroxifenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazolilo, 5-cloro-1,3-tiazolilo, 5-fluoro-2-tienilo;

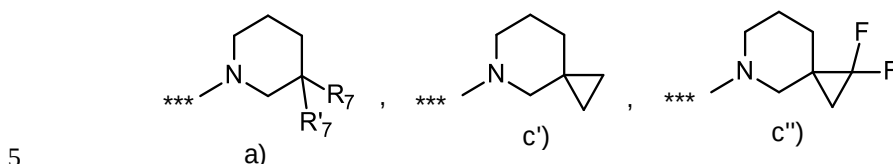
R₂ representa hidrógeno o metilo;

R₃ representa hidrógeno, metilo;

R₄ representa hidrógeno o metilo, etilo, trifluorometilo;

R₅ representa hidrógeno, flúor;

R₆ representa un grupo de la fórmula a), c') o c'')



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente,

en donde R₇ y R'₇ representan, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, 3,3-difluorociclobutilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclopropilmetoximetilo, ciclobutiloximetilo, 3-fluorbutiloximetilo, 3,3-difluorociclobutilmetoximetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 2,2-difluorociclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, 3,3-difluorociclobutiloxi, fluorometilciclopropilmetoxi, difluorometilciclopropilmetoxi, trifluorometilciclopropilmetoxi, flúor;

10

15

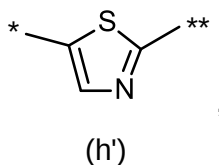
n representa 0 o 1 y

m representa 1,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), en donde

20 X, Y y Z se seleccionan de modo tal que el anillo 5 aromático presente las fórmulas estructurales h'),



R₁ representa piridinilo, 2-etilpiridinilo, 4,6-dimetilpiridinilo, 3,5-difluoropiridinilo, 3-fluoropiridinilo, 4-trifluorometilpiridinilo, 6-trifluorometilpiridinilo, 5-cloro-3-

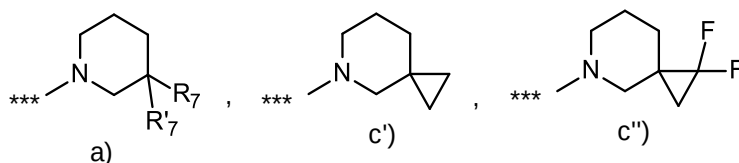
fluoropiridinilo, 3-cloro-5-fluoropiridinilo, 3-metilpiridinilo, 4-metilpiridinilo, 6-metilpiridinilo, 3-cloropiridinilo, 5-cloropiridinilo, 6-trifluorometoxipiridinilo, fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 5-cloro-2-hidroxifenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazolilo, 5-cloro-1,3-tiazolilo, 5-fluoro-2-tienilo;

R₂ representa hidrógeno o metilo;

10 R₃ representa hidrógeno;

R₅ representa hidrógeno, flúor;

R₆ representa un grupo de la fórmula a), c') o c'')



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente,

15 en donde R₇ y R'₇ representan, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, 3,3-difluorociclobutilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclopropilmetoximetilo, ciclobutiloximetilo, 3-fluorobutiloximetilo, 3,3-difluorociclobutilmetoximetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 2,2-difluorociclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, 3,3-difluorociclobutiloxi, fluorometilciclopropilmetoxi, difluorometilciclopropilmetoxi, trifluorometilciclopropilmetoxi, flúor;

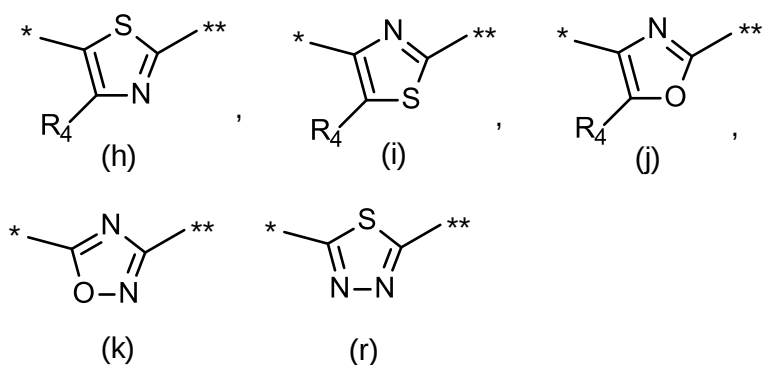
n representa 0 o 1 y

25 m representa 1,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

X, Y y Z se seleccionan de modo tal que el anillo 5 aromático presente las fórmulas estructurales h), i), j), k) o (r),



en donde * caracteriza la unión con el grupo carbonilo y ** caracteriza la unión con el átomo de N del anillo piperidina adyacente y

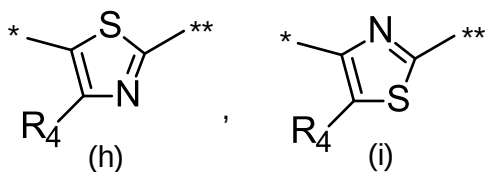
R₄ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

en donde fenilo puede estar sustituido con cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

X, Y y Z representa un grupo de las fórmulas (h) o (i);



en donde * caracteriza la unión con el grupo carbonilo y ** caracteriza la unión con el átomo de N del anillo piperidina adyacente y

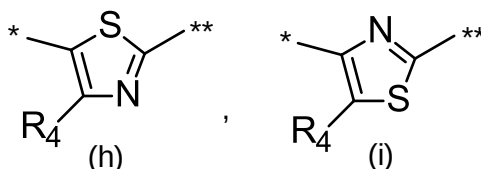
R₄ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

en donde fenilo puede estar sustituido con cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

X, Y y Z se seleccionan de modo tal que el anillo 5 aromático presente las fórmulas estructurales h) o i)



5

en donde * caracteriza la unión con el grupo carbonilo y ** caracteriza la unión con el átomo de N del anillo piperidina adyacente y

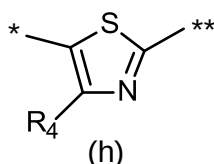
R₄ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

en donde fenilo puede estar sustituido con cloro,

10 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de muy especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

X, Y y Z representa un grupo de la fórmula (h);



15 en donde * caracteriza la unión con el grupo carbonilo y ** caracteriza la unión con el átomo de N del anillo piperidina adyacente y

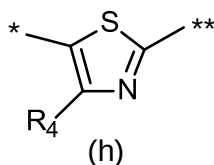
R₄ representa hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Una forma de realización de muy especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

X, Y y Z se seleccionan de modo tal que el anillo 5 aromático presente las fórmulas estructurales h);

– 34 –



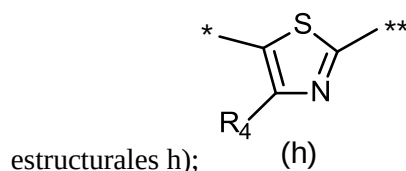
en donde * caracteriza la unión con el grupo carbonilo y ** caracteriza la unión con el átomo de N del anillo piperidina adyacente y

R₄ representa hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo,

5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de muy especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

X, Y y Z se seleccionan de modo tal que el anillo 5 aromático presente las fórmulas



10 en donde * caracteriza la unión con el grupo carbonilo y ** caracteriza la unión con el átomo de N del anillo piperidina adyacente y

R₄ representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R₁ representa piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo;

en donde piridinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi,

20 en donde pirazolilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo metilo, cloro,

en donde tiazolilo puede estar sustituido con cloro,

en donde tienilo puede estar sustituido con flúor,

en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo alquilo (C₁–C₂), cicloalquilo (C₃–C₄), metoxi, ciano, hidroxilo, flúor, cloro, trifluorometilo;

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 5 Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R₁ representa piridinilo, fenilo,

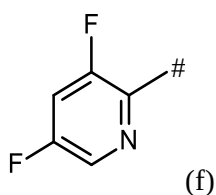
en donde piridinilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo metilo, etilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi,

- 10 en donde fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo metilo, ciclopropilo, metoxi, ciano, hidroxilo, flúor, cloro, trifluorometilo;

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 15 Una forma de realización de muy especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R₁ representa un grupo de la fórmula (f);



en donde # caracteriza la unión con el grupo –[CHR₂]_nNR₃CO adyacente,

- 20 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R₂ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄);

en donde alquilo (C₁–C₄) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

o junto con el átomo de carbono al que está unido R_2 , forma un anillo cicloalquilo (C_3-C_4),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

- 5 R_2 representa hidrógeno, metilo o junto con el átomo de carbono al que está unido R_2 , forma un anillo ciclopropilo;

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de muy especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

- 10 R_2 representa hidrógeno;

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R_3 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4),

- 15 en donde alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido hasta tres veces con halógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R_3 representa hidrógeno, metilo;

- 20 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de muy especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R_3 representa hidrógeno;

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 25 Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R₄ representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

en donde fenilo puede estar sustituido con cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos
5 de la fórmula (I), en donde

R₄ representa hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de muy especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

10 R₄ representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R₅ representa hidrógeno, alquilo (C₁–C₄), alcoxi (C₁–C₄), halógeno,

15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R₅ representa hidrógeno, flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

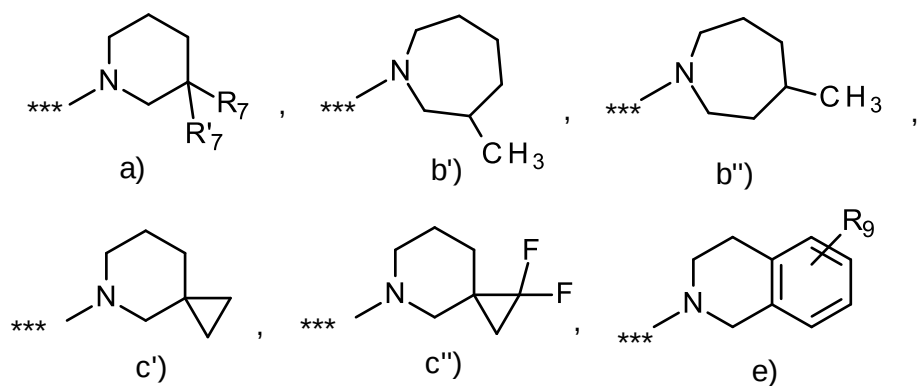
20 Una forma de realización de muy especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R₅ representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula
25 (I), en donde

R₆ representa uno de los grupos de las fórmulas a), b'), b'') o c'), c'') o e),



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente y

R₇ es hidrógeno o metilo,

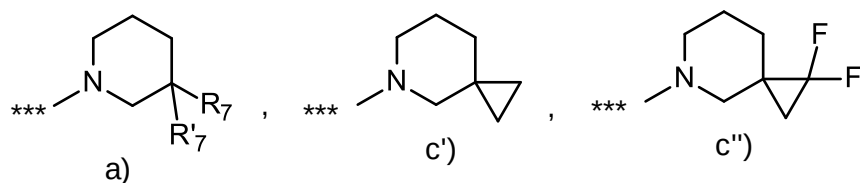
- 5 R'₇ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, 3,3-difluorociclobutilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclopropilmetoximetilo, ciclobutiloximetilo, 3-fluorbutiloximetilo, 3,3-difluorociclobutilmetoximetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 2,2-difluorociclopropilmetoxi, 2,2-difluorociclobutiloxi, 3,3-difluorociclobutiloxi, fluorometilciclopropilmetoxi, difluorometilciclopropilmetoxi, trifluorometilciclopropilmetoxi, flúor,
- 10

R₉ representa hidrógeno, metilo, ter.-butilo, metoxi, metoximetilo, flúor, cloro;

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 15 Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R₆ representa un grupo de la fórmula a), c') o c''),



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente y

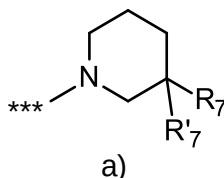
- 20 R₇ es hidrógeno,

- R'₇ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, 3,3-difluorociclobutilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclopropilmetoximetilo, ciclobutiloximetilo, 3-fluorbutiloximetilo, 3,3-difluorociclobutilmetoximetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 2,2-difluorociclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, 3,3-difluorociclobutiloxi, fluorometilciclopropilmetoxi, difluorometilciclopropilmetoxi, trifluorometilciclopropilmetoxi, flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 10 Una forma de realización de muy especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

R₆ representa un grupo de la fórmula a),



en donde *** marca la unión con el anillo de piperidina adyacente y

- 15 R₇ es hidrógeno,
- R'₇ es metilo, etilo, iso-propilo, propilo, etoxi, metoximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 3,3-difluorociclobutilmetoxi, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, ciclopropilmetilo, 1-fluorometilciclopropilmetoximetilo, 1-difluorometilciclopropilmetoximetilo, 1-trifluorometilciclopropilmetoximetilo, 1-ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutiloximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 3,3-difluorociclobutilmetoximetilo, 3-fluorbutiloximetilo, 2,2-difluorociclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, 3,3-difluorociclobutiloxi, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metoxietilo, ter.-butilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 25 Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

n representa 0 o 1,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

n representa 1,

5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

m representa 1 o 2,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

m representa 1,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

p representa 0, 1 o 2,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

20 p representa 1.

Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

q representa 0 o 2,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

25 Una forma de realización de especial preferencia de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en donde

q representa 2,

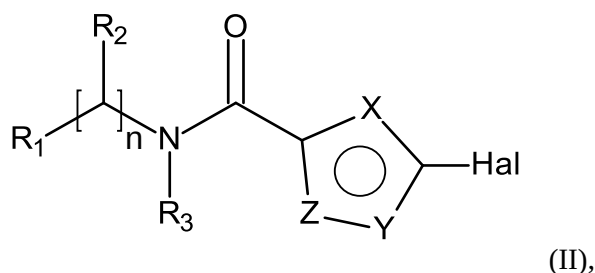
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las combinaciones individuales o las combinaciones preferidas de los radicales en cada una de las definiciones de radicales indicadas en cada caso se reemplazan independientemente de las combinaciones indicadas en cada caso de los radicales, según se desee, también por otras definiciones de radicales de otras combinaciones.

Se prefieren muy especialmente las combinaciones de dos o más de los rangos preferidos antes mencionados.

También es un objeto de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, en donde

[A] compuestos de la fórmula (II)

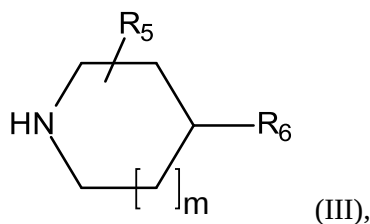


en donde

X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ así como n presentan los significados antes indicados,

Hal representa un grupo saliente, preferentemente representa cloro, bromo, yodo o metilsulfonilo,

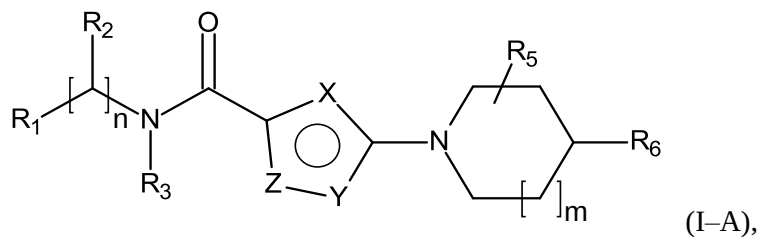
se hacen reaccionar en presencia de una base con compuestos de la fórmula (III)



en donde

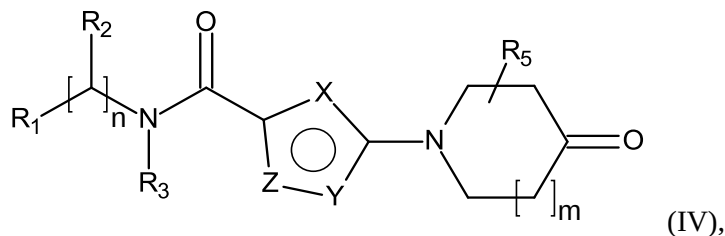
R₅ y R₆ así como m presentan los significados antes indicados,

en compuestos de la fórmula (I-A)



o

[B] compuestos de la fórmula (IV)

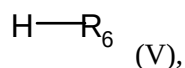


5

en donde

X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ así como n y m presentan los significados antes indicados,

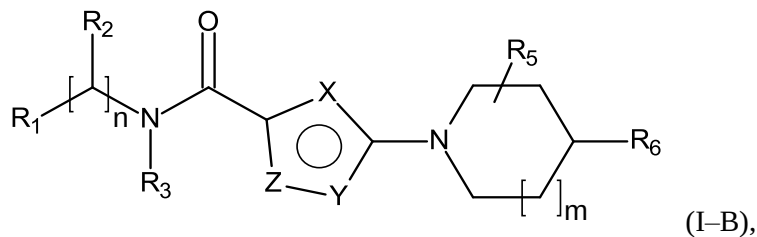
se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (V)



10 en donde

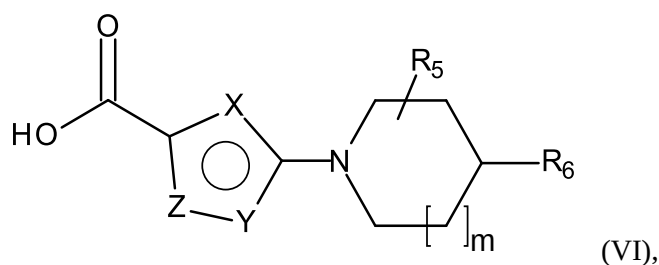
R₆ presenta el significado arriba indicado,

en presencia de un agente de reducción, así como opcionalmente un ácido, preferentemente borhidruros alcalinos y ácido acético, en compuestos de la fórmula (I-B)



15 o

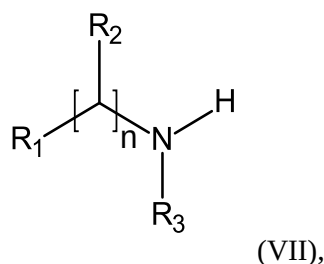
[C] compuestos de la fórmula (VI)



en donde

X, Y, Z, R₄, R₅ y R₆ así como m presentan los significados antes indicados,

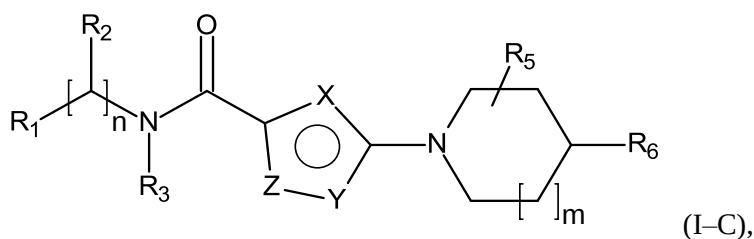
5 se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (VII)



en donde

R₁, R₂ y R₃ así como n presentan los significados antes indicados,

10 en presencia de un agente de condensación o de activación, preferentemente un compuesto de fósforo para formar compuestos de fórmula (I-C)



y los compuestos de fórmulas (IA), (IB), (IC) así obtenidos, si es necesario, se separan en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o, si procede, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos convertidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

15 En el caso de la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III) en la etapa [A] del proceso para dar el compuesto (IA), se trata de una sustitución del grupo Hal en el compuesto (II) por el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina del compuesto (III), en donde la reacción se puede llevar a

cabo, por ejemplo, mediante calentamiento en un disolvente o dispersante, dependiendo de las reactividades dadas en el caso individual.

Las bases adecuadas para la etapa de proceso [A] son, en particular, carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, potasio o cesio, una base de amina terciaria como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina (NMM), N-metilpiperidina (NMP), piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,10-o-fenantrolina o 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). Preferentemente se utiliza como base carbonato de sodio, potasio o cesio. Si es necesario, se puede añadir un catalizador de alquilación como bromuro de litio, yoduro de sodio o potasio, bromuro de tetra-n-butilamonio, yoduro de cobre (I) o cloruro de benciltriethylamonio.

10 La base se usa preferentemente en una cantidad equimolar o en exceso, normalmente de 1 a 5 veces, preferentemente 5 veces la cantidad molar.

Además, la reacción también puede proceder con catálisis de paladio utilizando Pd₂(dba)₃, carbonato de cesio como base auxiliar y los siguientes ligandos: 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o 1,1'-(9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis[1,1-difenilfosfina] (para la bibliografía, véanse los documentos WO 2008052934 o WO 2015017305).

Los disolventes inertes adecuados para la etapa del procedimiento [A] son, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil ter-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis(2-metoxietil)éter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o disolventes apróticos dipolares tales como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU) o N-metilpirrolidinona (NMP). También es posible utilizar mezclas de dichos disolventes. Se prefiere acetonitrilo o dimetilformamida.

La reacción (II) + (III) → (I-A) se lleva a cabo generalmente en un rango de temperatura de 0 °C a +150 °C, preferentemente de +20 °C a +100 °C.

La reacción del compuesto (IV) con el compuesto (V) para dar el compuesto (I-B) en la etapa del proceso [B] es una aminación reductora. Los borhidruros alcalinos habituales, tales como borhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio o triacetoxiborhidruro de sodio, son adecuados como agentes reductores para las aminaciones reductoras; se usa preferentemente triacetoxiborhidruro de sodio. La adición de un ácido, tal como especialmente ácido acético, y/o un agente deshidratante, tal como un tamiz molecular u ortoformiato de tri-metilo o tri-etilo, puede ser ventajosa en estas reacciones.

Los disolventes utilizados para estas reacciones son, en particular, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, éteres como diisopropiléter, metil ter-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida (DMF) o mezclas de tales disolventes son adecuados; se prefiere el tetrahidrofurano. Las reacciones generalmente tienen lugar en un rango de temperatura de 0 °C a +50 °C.

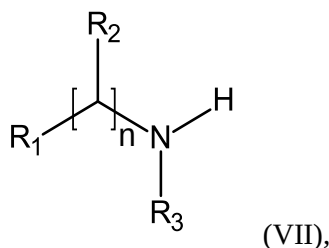
Un grupo protector de amino habitual como ter-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Z) o (9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo (Fmoc) se puede utilizar como grupo protector PG en el compuesto (XI) o (XI'); se prefiere ter-butoxicarbonilo (Boc). El grupo protector se separa en el paso del proceso mediante métodos conocidos. El grupo ter-butoxicarbonilo se separa habitualmente mediante tratamiento con un ácido fuerte como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente inerte como éter dietílico, 1,4-dioxano, diclorometano o ácido acético. En el caso del benciloxycarbonilo como grupo protector, este se elimina preferentemente mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como paladio sobre carbón activado. El grupo (9H-fluoren-9-il-metoxi)carbonilo se separa generalmente con la ayuda de una base de amina secundaria tal como dietilamina o piperidina [véase, por ejemplo, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd edition, Thieme, 2005].

La etapa de proceso [C] (VI) + (VII) → (I-C) [formación de amida] se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos con la ayuda de un agente de condensación o de activación. Como este agente son apropiados, por ejemplo, carbodiimidas tales como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosfeno tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI) o cloroformiato de isobutilo, compuestos de 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o perclorato de 2-ter-butil-5-metilisoxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina, α-cloroenaminas tales como 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina, derivados de 1,3,5-triazina tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, compuestos de fósforo tales como anhídrido de ácido n-propanfosfónico (PPA, T3P[®]), éster dietílico de ácido cianofosfónico, difenilfosforilazida (DPPA), cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (Py-BOP), o compuestos de uronio tales como tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), opcionalmente en

combinación con otros excipientes tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), así como base un carbonato alcalino, por ejemplo, carbonato de sodio o potasio o una base de amina terciaria tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Como agente
 5 de condensación o de activación se usa preferentemente hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina como base.

Los disolventes inertes adecuados para estas reacciones de formación de amidas son, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil ter-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-
 10 dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis-(2-metoxietil)éter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o disolventes apróticos polares tales como acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, butironitrilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o
 15 *N*-metilpirrolidinona (NMP); también se pueden usar mezclas de tales disolventes. Se prefieren diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o sus mezclas. Las reacciones se suelen llevar a cabo en un rango de temperatura de -20 °C a +60 °C, preferentemente de 0 °C a +40 °C.

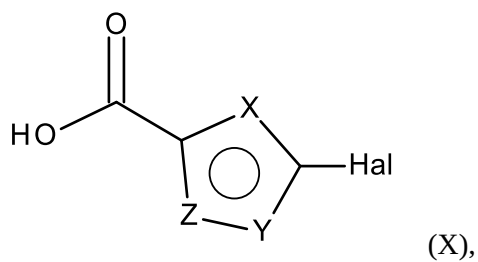
Los compuestos de fórmula (II) por su parte pueden prepararse mediante procesos conocidos en la
 20 literatura [formación de amidas] en los que la amina (VII)



en donde

R_1 , R_2 y R_3 así como n presentan los significados antes indicados,

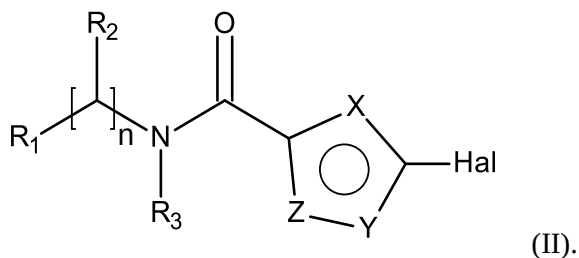
se hace reaccionar bajo influencia de un agente de condensación o de activación con un compuesto
 25 de la fórmula (X)



en donde

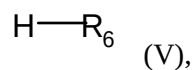
X, Y, Z, R₄ y Hal presentan los significados antes indicados,

en un compuesto de la fórmula (II)



5

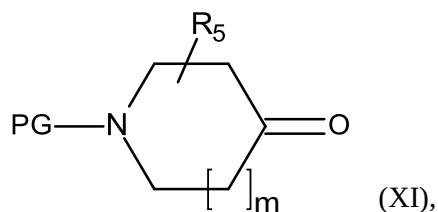
Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la literatura [aminación reductiva] haciendo reaccionar la amina (V)



en donde

10 R₆ presenta el significado arriba indicado,

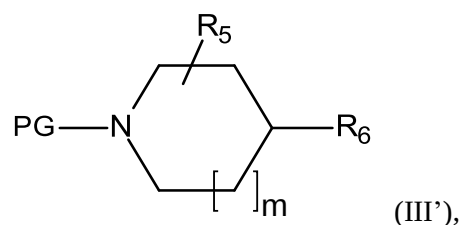
con un derivado de piperidina protegido de la fórmula (XI)



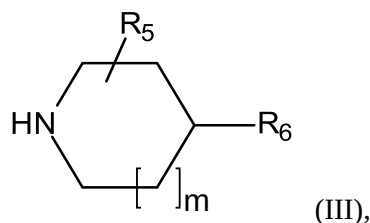
en donde

R₅ y m presentan los significados antes indicados y

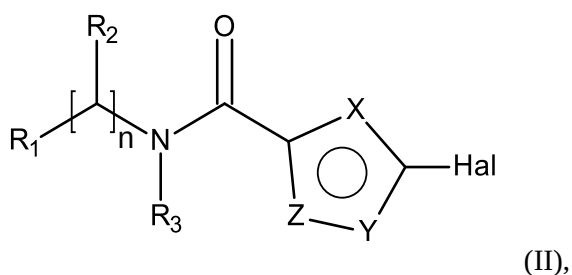
PG representa un grupo protector amino, preferentemente representa *ter.*-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o (9*H*-fluoren-9-ílmatoxi)carbonilo, en compuestos de la fórmula (III')



5 en donde PG y R₅ y R₆ así como m presentan los significados antes indicados, y luego se obtiene bajo escisión del grupo protector PG el compuesto de la fórmula (III)



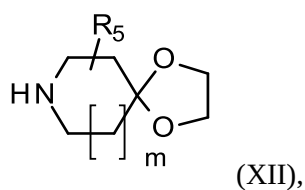
Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden obtener por procedimientos conocidos en la literatura [alquilación] haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (II)



10

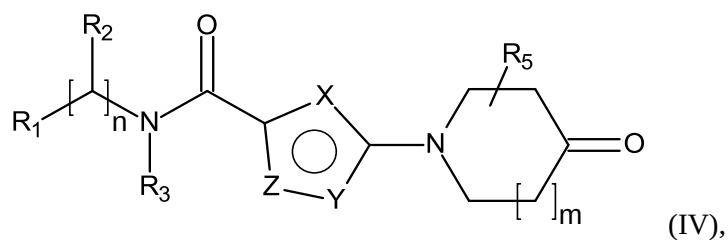
en donde X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ y Hal así como n presentan los significados antes indicados,

en presencia de una base con compuestos de la fórmula (XII)

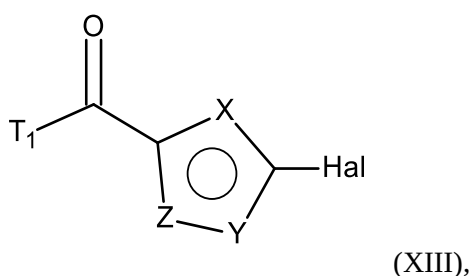


en donde R₅ y m presentan los significados antes indicados,

y luego tiene lugar en condiciones ácidas la escisión en el compuesto (IV)



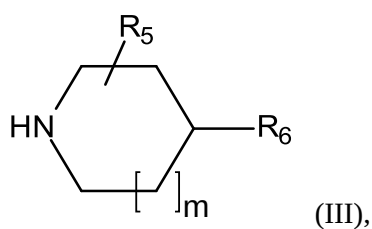
Los compuestos de la fórmula (VI) a su vez pueden prepararse por procedimientos conocidos en la
 5 literatura [alquilación] haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XIII)



en donde X, Y, Z, R₄ y Hal presentan los significados antes indicados y

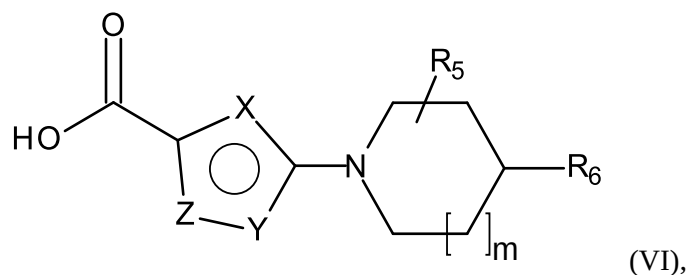
T₁ representa –O–alquilo (C₁–C₄),

en presencia de una base con compuestos de la fórmula (III)



en donde R₅, R₆ y m presentan los significados antes indicados,

e hidrolizando en las condiciones conocidas en la literatura en el compuesto de la fórmula (VI)



La hidrólisis del grupo éster T₁ se lleva a cabo por métodos habituales mediante el tratamiento de los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, convirtiendo esta última variante las sales inicialmente formadas en los ácidos carboxílicos libres mediante tratamiento con ácido. En el caso

5 de los ésteres de ter-butilo, el éster se escinde preferentemente con ácidos.

Los disolventes inertes adecuados para estas reacciones son el agua o los disolventes orgánicos habituales para la disociación de ésteres. Estos incluyen preferentemente alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o ter-butanol, o éteres como éter dietílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes como diclorometano,

10 acetona, metiletilcetona, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. También es posible utilizar mezclas de estos disolventes. En el caso de una hidrólisis de éster básico, se prefieren mezclas de agua con dioxano, tetrahydrofurano, metanol, etanol y/o dimetilformamida. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético, se prefiere el diclorometano y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno se prefiere utilizar tetrahydrofurano, éter dietílico, dioxano o agua.

15 Las bases inorgánicas habituales son adecuadas como bases. A éstas pertenecen en particular hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos como hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de sodio, potasio o calcio. Se prefieren hidróxido de litio, sodio o potasio.

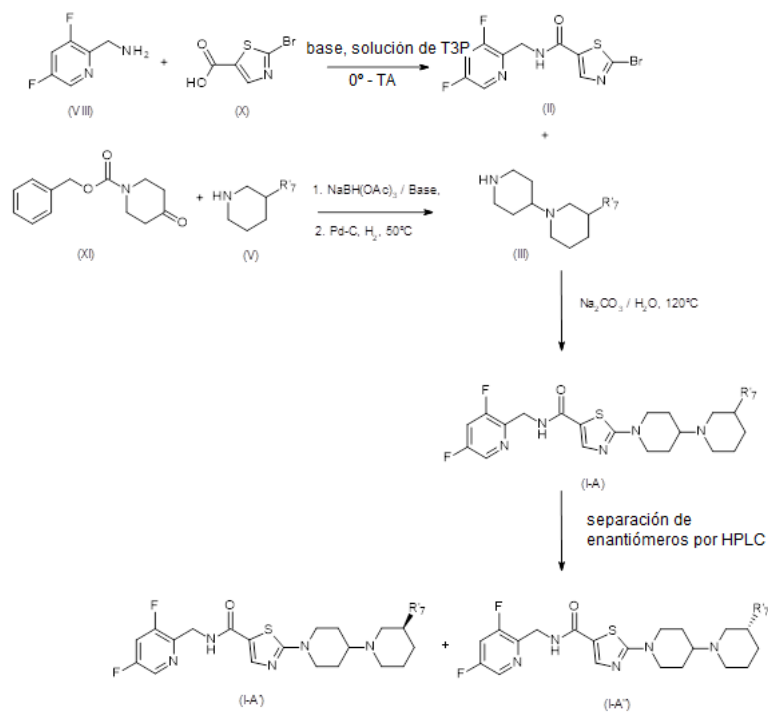
Los ácidos adecuados para la escisión de ésteres son generalmente ácido sulfúrico, cloruro de

20 hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluensulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas, si es necesario con la adición de agua. Se prefieren el cloruro de hidrógeno o el ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres ter-butílicos y el ácido clorhídrico en el caso de los ésteres metílicos.

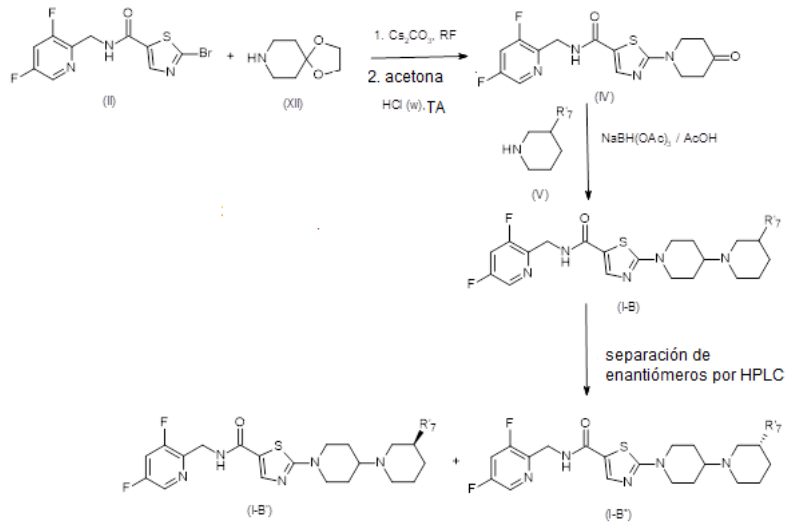
25 La escisión del éster tiene lugar generalmente en un rango de temperatura de –20 °C a +120 °C, preferentemente de 0 °C a +80 °C.

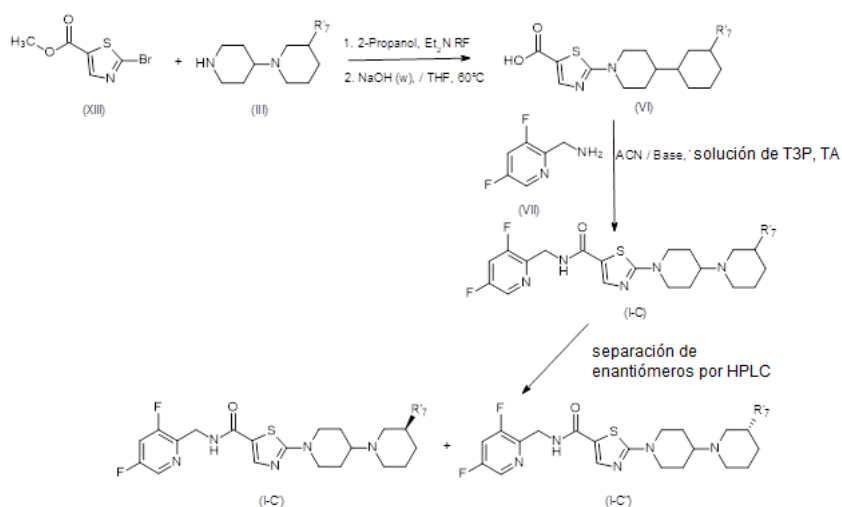
La preparación de los compuestos según la invención se puede ejemplificar mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden
5 usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades en humanos y animales.

Los compuestos según la invención son potentes y selectivos antagonistas de los receptores α_2C
adrenérgicos y, por tanto, son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y
procesos patológicos, en particular aquellos que se activan o se originan mediante un receptor α_2C –
adrenérgico activado, así como enfermedades secundarias al daño causado por el receptor α_2C –
10 adrenérgico.

Los compuestos según la invención se utilizan en un procedimiento para el tratamiento y/o la
prevención de trastornos respiratorios, disfagia, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas y
enfermedades del sistema nervioso central y periférico.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se utilizan en un procedimiento para el
15 tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, incluidos los trastornos respiratorios
relacionados con el sueño, tales como apneas del sueño centrales y obstructivas, ronquidos
(ronquidos primarios y obstructivos), disfagia, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas,
incluidas microangiopatías diabéticas y enfermedades del sistema nervioso periférico y central,
incluidas las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias.

20 A los efectos de la presente invención, se incluyen en particular enfermedades como el grupo de
trastornos respiratorios y trastornos respiratorios relacionados con el sueño, que incluyen apnea
obstructiva del sueño (en adultos y niños), ronquidos primarios, ronquidos obstructivos (síndrome
de resistencia de las vías respiratorias superiores, ronquidos intensos, síndrome de hipopnea) apnea

central del sueño, respiración de Cheyne–Stoke, apnea primaria del sueño en la infancia, apnea infantil prematura, apnea central del sueño como resultado de medicación o uso de otras sustancias, síndrome de hipoventilación por obesidad, alteración del impulso respiratorio central, muerte súbita del lactante, síndrome de hipoventilación alveolar primaria, hipoxia posoperatoria y apnea, trastornos respiratorios originados por músculos, trastornos respiratorios tras la ventilación prolongada, trastornos respiratorios durante la adaptación en alta montaña, enfermedades pulmonares agudas y crónicas con hipoxia e hipercapnia, hipoventilación alveolar no obstructiva relacionada con el sueño y síndrome de hipoventilación alveolar central congénita y la disfagia.

Los compuestos según la invención se prefieren en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, incluidos los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, que incluyen apnea obstructiva del sueño (en adultos y niños), ronquidos primarios, ronquidos obstructivos (síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, ronquidos intensos, síndrome de hipopnea), apnea central del sueño, respiración de Cheyne–Stoke, apnea primaria del sueño en la infancia, apnea infantil prematura, apnea central del sueño como resultado de medicación o el uso de otras sustancias, síndrome de hipoventilación por obesidad, alteración del impulso respiratorio central, síndrome de muerte súbita del lactante, síndrome posoperatorio alveolar primario y apnea, trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios después de la ventilación a largo plazo, trastornos respiratorios durante la adaptación en alta montaña, enfermedades pulmonares agudas y crónicas con hipoxia e hipercapnia, hipoventilación alveolar no obstructiva relacionada con el sueño y síndrome de hipoventilación alveolar central congénito y disfagia.

Las enfermedades vasculares periféricas y cardíacas en el sentido de la presente invención incluyen microangiopatías diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular la promoción de la cicatrización de heridas de úlceras del pie diabético, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raunaud, esclerodermia sistémica, síndrome de CREST, trastornos microcirculatorios y claudicación intermitente.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se prefieren en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, incluyendo microangiopatías diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover la cicatrización de heridas de úlceras del pie diabético, insuficiencia cardíaca diabética, enfermedades cardíacas microvasculares coronarias diabéticas, enfermedades tromboembólicas e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, esclerodermia sistémica, síndrome de CREST, trastornos microcirculatorios y claudicación intermitente.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema nervioso central y periférico, tales como, por ejemplo, demencia, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH), síndrome de la Tourette, trastorno de estrés postraumático, trastorno
5 obsesivo compulsivo, blefaroespasmos u otras distonías focales, psicosis inducida por fármacos, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, trastorno de pánico, enfermedades causadas por cambios en las hormonas sexuales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Wilson, paresia supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad del grano de plata, demencia frontotemporal y parkinsonismo del cromosoma 17, atrofia
10 multisistémica, ataxias espinocerebelosas, atrofia muscular espinobulbar tipo Kennedy, ataxia de Friedreich, atrofia dentatorubropallidolúisica, laterales, atrofia amiotrófica Esclerosis lateral de imagen, atrofia muscular espinal, enfermedad de Creutzfeldt–Jakob y variantes de la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob, distrofia neuroaxonal infantil, neurodegeneración con depósito de hierro en el cerebro, degeneración del lóbulo frontotemporal con el sistema ubiquitina–proteasoma y
15 encefalopatía familiar con inclusiones de neuroserpina.

Los compuestos según la invención se usan preferentemente en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema nervioso central y periférico que incluyen demencia, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH), síndrome de la Tourette, trastorno de estrés postraumático, trastorno
20 obsesivo–compulsivo, blefaroespasmos u otras distonías focales, psicosis inducida por fármacos, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, trastorno de pánico, enfermedades causadas por cambios en las hormonas sexuales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington.

Los compuestos según la invención también se utilizan en un procedimiento para el tratamiento y/o
25 la prevención de enfermedades del sistema nervioso central y periférico tales como demencia, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH), síndrome de la Tourette, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo–compulsivo, blefaroespasmos u otras distonías focales, psicosis inducida por fármacos, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, trastorno de pánico, enfermedades causadas por cambios en las hormonas
30 sexuales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Wilson, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad degenerativa corticobasal, enfermedad del grano de plata, demencia frontotemporal y parkinsonismo del cromosoma 17, atrofia multisistémica, ataxias espinocerebelosas, atrofia muscular espinobulbar tipo Kennedy, ataxia de Friedreich, atrofia dentator rubro–pallidolucous,
35 esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, enfermedad de Creutzfeldt–Jakob y variantes de la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob, distrofia neuroaxonal

infantil, neurodegeneración con depósito de hierro en el cerebro, degeneración del lóbulo frontotemporal con el sistema ubiquitina–proteasoma y encefalopatía familiar con inclusiones de neuroserpina.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la
5 prevención de enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo arritmias, arritmias de las aurículas y ventrículos, así como trastornos de la conducción como bloqueos auriculoventriculares de grados I–III, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, Torsade de pointes: taquicardia, sístoles adicionales de la aurícula y el ventrículo, sístoles adicionales de la unión AV, síndrome del seno
10 enfermo, síncope, taquicardia por reentrada del nódulo AV, presión arterial alta (hipertensión), insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, angina de pecho estable e inestable, hipertensión renal, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, síndrome de Wolff–Parkinson–White, síndrome coronario agudo (SCA), cardiopatías autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), cardiomiopatía del boxeador, aneurismas, choques tales como choque
15 cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, también para tratamiento y/o prevención de enfermedades tromboembólicas e isquemias, como isquemia de miocardio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema como edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema
20 relacionado con insuficiencia cardíaca, trastornos circulatorios periféricos, daño por reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, debilidad del músculo cardíaco, disfunción endotelial, daño microvascular y macrovascular (vasculitis), así como para prevenir la reestenosis, por ejemplo, después de tratamientos de trombólisis, angioplastia percutáneo–transluminal (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (ACTP), trasplantes de corazón, operaciones
25 de derivación, hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP).

En el contexto de la presente invención, el término insuficiencia cardíaca incluye formas de insuficiencia cardíaca tanto aguda como crónica, así como formas específicas o relacionadas de enfermedad, como insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía
30 dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía idiopática, defectos cardíacos hereditarios, defectos de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca con defectos de las válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricúspide, insuficiencia tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos combinados de la válvula
35 cardíaca, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda,

miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, miocardiopatía tóxica por alcohol, enfermedades por almacenamiento cardíaco, así como insuficiencia cardíaca diastólica y sistémica.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asmáticas de diferentes grados de gravedad con un curso intermitente o persistente (asma refractiva, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, a través de medicamentos o asma inducida por el polvo), diversas formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinofílica), bronquiectasias, neumonía, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas, tos y resfriados (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamación de la mucosa nasal (incluyendo rinitis medicinal, rinitis vasomotora y rinitis alérgica estacional, por ejemplo, fiebre del heno) y pólipos.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales, en particular insuficiencia renal y fallo renal. En el contexto de la presente invención, los términos insuficiencia renal e insuficiencia renal incluyen manifestaciones tanto agudas como crónicas de las mismas, así como enfermedades renales subyacentes o relacionadas, tales como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, necrosis glomerular, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas tales como rechazo de trasplante renal y enfermedades renales inducidas por inmunocomplejos, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por medio de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que se pueden diagnosticar, por ejemplo, por creatinina anormalmente disminuida y/o excreción de agua, concentraciones sanguíneas anormalmente aumentadas de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de enzimas renales tales como por ejemplo glutamil sintetasa, cambios en la molaridad o cantidad de orina, aumento de microalbuminuria, macroalbuminuria, lesiones en glomérulas y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención también incluye el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de secuelas de insuficiencia renal, tales como hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos electrolíticos (por ejemplo, hiperpotasemia, hiponatremia) y trastornos en el metabolismo óseo y de los carbohidratos.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema urogenital, tales como, por ejemplo, síndrome de próstata benigno (BPS), hiperplasia benigna de próstata (HPB), agrandamiento benigno de próstata (BPE), trastornos del vaciado de la vejiga (BOO), síndrome del tracto urinario inferior (STUI), vejiga hiperactiva neurogénica (VH), incontinencia como incontinencia mixta, de urgencia, de esfuerzo o por

rebasamiento (MUI, UII, SUI, OUI), dolor pélvico y disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se utilizan para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes tales como enfermedades reumatoideas, enfermedades inflamatorias oculares, sepsis (SIRS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome respiratorio agudo (SDRA), daño pulmonar agudo (ALI), deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), enfisema (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por el humo del cigarrillo), fibrosis quística (FQ), insuficiencia multiorgánica (MODS, MOF), enfermedades inflamatorias de los riñones, inflamación intestinal crónica (EII, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, cistitis, urtritis, prostatitis, epididimitis, ooforitis, salpingitis, vulvovaginitis y para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades fibróticas de los órganos internos, tales como, por ejemplo, los pulmones, el corazón, los riñones, la médula ósea y especialmente el hígado, así como la fibrosis dermatológica y las enfermedades fibróticas del ojo. En el contexto de la presente invención, el término enfermedades fibróticas incluye en particular enfermedades tales como fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daño fibrótico como resultado de diabetes, fibrosis medular ósea, fibrosis peritoneal y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloides, formación de cicatrices hipertróficas, nevus, retinopatía diabética, vitroretinopatía proliferativa y enfermedades del tejido conectivo (por ejemplo, sarcoide). Los compuestos según la invención también se pueden usar para promover la cicatrización de heridas, para combatir las cicatrices posoperatorias, por ejemplo, después de operaciones de glaucoma y con fines cosméticos en pieles envejecidas o queratinizadas.

Los compuestos según la invención también son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades cancerosas, tales como cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de próstata.

Además, los compuestos según la invención pueden utilizarse para el tratamiento y / o prevención de arteriosclerosis, alteraciones del metabolismo lipídico y dislipidemias (hipoliproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia combinada, hiperlipidemia), colesteroemia, abetalipoproteinemia, sitosterolemia), xantomatosis, enfermedad de Tángr, adiposidad, obesidad, enfermedades metabólicas (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes tardía consecuencias como retinopatía, nefropatía y neuropatía), de anemias como anemias hemolíticas, hemoglobinopatías como anemia de células falciformes y talasemias, anemias megaloblásticas, anemias por deficiencia de hierro, anemias por pérdida aguda de sangre, anemias de desplazamiento y anemias aplásicas, de enfermedades del tracto

gastrointestinal y del abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, prurito anal, diarrea, enfermedad celíaca, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, pancreatitis y colecistitis), enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (accidente cerebrovascular, epilepsia, 5 depresión), enfermedades inmunitarias, enfermedades de la tiroides (hipertiroidismo), enfermedades de la piel (psoriasis, acné, eccema, neurodermatitis, diversas formas de dermatitis, así como queratitis, bullosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfomas, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber, cicatrices, formación de verrugas, sabañones), enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (accidente 10 cerebrovascular, epilepsia, depresión), enfermedades inmunitarias, enfermedades de la tiroides (hipertiroidismo), enfermedades de la piel (psoriasis, acné, eccema, neurodermatitis, diversas formas de dermatitis y queratitis, Bullosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfoma, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber–Christian, cicatrización, formación de verrugas, sabañones), enfermedades inflamatorias de los ojos (sacoidosis, blefaritis, 15 conjuntivitis, iritis, uveítis, coroiditis, oftalmitis), enfermedades virales (debidas a la influenza, adeno y coronavirus como el VPH, HCMV, VIH, SARS), enfermedades de los huesos y articulaciones esqueléticos, así como de los músculos esqueléticos, cambios arteriales inflamatorios (diversas formas de Arteritis como endarteritis, mesarteritis, periarteritis, panarteritis, arteritis reumática, arteritis deformante, arteritis temporal, arteritis craneal, arteritis gigantocelular y arteritis 20 granulomatosa, así como síndrome de Horton, síndrome de Churg–Strauss y arteritis de Takayasu), síndrome de Muckle–Well, enfermedad de Kikuchi, policondritis, esclerodermia y otras enfermedades con componente inflamatorio o inmunológico, como cataratas, caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia, lepra, síndrome de Sézary y síndrome paraneoplásico, para reacciones de rechazo tras trasplantes de órganos y para la cicatrización de heridas y angiogénesis, 25 especialmente en heridas crónicas.

Por su perfil de propiedades, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, incluyendo trastornos respiratorios relacionados con el sueño como apneas del sueño centrales y obstructivas, ronquidos (ronquidos primarios y obstructivos), disfagia, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, 30 incluyendo microangiopatías diabéticas y enfermedades del sistema nervioso central y periférico, incluidas las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias.

Las enfermedades humanas bien caracterizadas mencionadas con anterioridad también pueden ocurrir en otros mamíferos con una etiología comparable y también pueden tratarse allí con los compuestos de la presente invención.

Para los propósitos de la presente invención, el término “tratamiento” o “tratar” incluye inhibir, retrasar, detener, aliviar, debilitar, restringir, reducir, suprimir, reprimir o curar una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de salud, el desarrollo, el curso o la progresión de tales condiciones y/o los síntomas de tales condiciones. El término “terapia” se
5 entiende aquí como sinónimo del término “tratamiento”.

Los términos “prevención” o “profilaxis” se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y denotan la evitación o reducción del riesgo, una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, tener, experimentar, sufrir o tener un desarrollo o una progresión de tales condiciones y/o los síntomas de tales condiciones.

10 El tratamiento o prevención de una enfermedad, dolencia, afección, lesión o trastorno de la salud puede realizarse de forma parcial o total.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas con anterioridad.

15 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas con anterioridad.

La presente invención también se refiere a un medicamento que contiene al menos uno de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular
20 las enfermedades mencionadas con anterioridad.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas con anterioridad.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención
25 de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas con anterioridad, utilizando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o, si se requiere, en combinación con una o más de otras sustancias farmacológicamente activas, siempre que esta combinación no dé lugar a efectos secundarios indeseables e inaceptables. Por lo tanto, otro objeto de la presente
30 invención son los medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o más de otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las

enfermedades antes mencionadas. Los principios activos combinados adecuados para este fin se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia:

- Bloqueador de canal TASK1 y canal TASK3, como se describe a modo de ejemplo y preferentemente en los documentos WO 2017/097792 A1, WO 2017/097671 A1, WO 5 2018/015196 A1, WO 2018/228907 A1, WO 2018/228909 A1,
- Antagonistas del receptor P2X3, como por ejemplo y preferentemente Gefapixant,
- Estimulantes de la respiración, como por ejemplo y preferentemente teofilina, doxapram, nicethamide, cafeína;
- Compuestos psicoestimulantes como, por ejemplo y preferentemente, Modafinil, Armodafinil;
- 10 • Anfetaminas y derivados de anfetaminas, tales como, por ejemplo y preferentemente, anfetamina, metanfetamina, metilfenidato;
- Inhibidores de la recaptación de serotonina, como por ejemplo y preferentemente fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina, trazodona;
- Precusores de serotonina, como por ejemplo y preferentemente L-triptófano
- 15 • Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina, como por ejemplo y preferentemente venlafaxina, duloxetina;
- Antidepresivos noradrenérgicos y específicamente serotoninérgicos, como por ejemplo y preferentemente mirtazapina;
- Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, como por ejemplo y preferentemente 20 atomoxetina y reboxetina;
- Antagonistas del receptor de muscarina, como por ejemplo y preferentemente oxibutinina
- Antidepresivos tricíclicos, tales como, por ejemplo y preferentemente, amitriptilina, protriptilina, doxepina, trimipramina, imipramina, clomipramina, desipramina;
- Agonistas de GABA, como por ejemplo y preferentemente baclofeno
- 25 • Alfa-simpaticomiméticos, como por ejemplo y preferentemente xilometazolina, oximetazolina, fenilefrina, nafazolina, tetrizolina, tramazolina;

- Glucocorticoides, tales como, por ejemplo y preferentemente, fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona, pivalato de tixocortol, acetónido de triamcinolona;
- Agonistas y antagonistas de los receptores de cannabinoides
- 5 • Inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como, por ejemplo y preferentemente, acetazolamida, metazolamida y diclofenamida;
- Antagonistas de los receptores de opioides y benzodiazepinas, como por ejemplo y preferentemente flumazenil, naloxona, naltrexona;
- Inhibidores de la colinesterasa, como por ejemplo y preferentemente neostigmina, piridostigmina, fisostigmina, donepezil, galantamina, rivastigmina;
- 10 • Antagonistas de N–metil–D–aspartato y glutamato, tales como, por ejemplo y preferentemente, amantadina, memantina, sabeluzol;
- Agonistas del receptor de nicotina;
- Antagonistas del receptor de leucotrienos, tales como, por ejemplo y preferentemente, montelukast, triplukast;
- 15 • Antagonistas del receptor de dopamina, como por ejemplo y preferentemente dromperidona, metoclopramida, benzamidas, butirofenonas, fenotiazinas;
- Supresores del apetito, tales como, por ejemplo y preferentemente, sibutramina, topiramato, inhibidores de lipasa, antagonistas de los receptores de cannabinoides, fentermina;
- Inhibidores de la bomba de protones, como por ejemplo y preferentemente pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol
- 20 • Principios activos que reducen la presión arterial, por ejemplo y preferentemente del grupo de antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ECA, inhibidores de vasopeptidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y diuréticos;
- 25 • Principios activos que modifican el metabolismo de los lípidos, por ejemplo y preferentemente del grupo de agonistas de los receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de la HMG–CoA reductasa o de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de

PPAR–alfa, PPAR–gamma y/o PPAR–delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la lipasa, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, antagonistas de los inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína (a);

- 5 • Nitratos azorgánicos y donantes de NO, como nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN–1, así como NO inhalado;
- 10 • Compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) y/o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), como inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5 tales como Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, Udenafil, Dasantafil, Avanafil, Mirodenafil o Lodenafil;
- Activadores independientes del NO y del hemo de la guanilato ciclasa soluble (sGC), como en particular los de los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510 compuestos descritos;
- 15 • Estimuladores de guanilato ciclasa soluble (sGC) independientes del NO, pero dependientes del hemo, como en particular riociguat y los de los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 y WO 2012/059549 describieron conexiones;
- Compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, como por ejemplo y preferentemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- 20 • Agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferentemente del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes y sustancias profibrinolíticas;
- Agentes antiobstructivos, como los que se utilizan, por ejemplo, para la terapia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma bronquial, por ejemplo y preferentemente del grupo de agonistas de los receptores beta–adrenérgicos inhalados o usados sistémicamente (beta–miméticos) y sustancias antimuscarínicas utilizadas inhalativamente;
- 25 • Agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y/o citotóxicos, por ejemplo y preferentemente del grupo de corticosteroides utilizados por vía sistémica o inhalatoria, así como dimetilfumarato, fingolimod, acetato de glatiramer, beta–interferones, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona, acetelucisteína, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxycarbamida, azitromicina, IFN– γ , pirfenidona o etanercept;
- 30

- Compuestos inhibidores de la cascada de transducción de señales, por ejemplo y preferentemente del grupo de inhibidores de quinasa, en particular del grupo de inhibidores de tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa, tales como, por ejemplo y preferentemente, Nintedanib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib, Cediranib, Axitinib, Telatinib, Imatinib, Brivanib, Pazopanib, Vatalanib, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Canertinib, Lestaurtinib, Pelitinib, Semaxanib o Tandutinib;
- Análogos de prostaciclina y agonistas del receptor IP, tales como, por ejemplo y preferentemente, iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol o selexipag;
- Antagonistas del receptor de endotelina, como por ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan;
- Compuestos que inhiben la elastasa de neutrófilos humanos (HNE), como por ejemplo y preferentemente Sivelestat o DX-890 (Reltran);
- Compuestos que inhiben la degradación y remodelación de la matriz extracelular, por ejemplo y preferentemente inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMPs), en particular inhibidores de estromelisina, colagenasas, gelatinasas y agrecanasas (especialmente MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) y metalo-elastasa (MMP-12);
- Compuestos que bloquean la unión de la serotonina a su receptor, por ejemplo y preferentemente antagonistas del receptor 5-HT_{2B} como PRX-08066;
- Antagonistas de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, por ejemplo y preferentemente antagonistas de TGF- β , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e integrinas;
- Compuestos inhibidores de la Rho quinasa, como por ejemplo y preferentemente Fasudil, Y 27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049; y o
- Agentes antifibróticos, tales como, por ejemplo y preferentemente, pirfenidona, antagonistas del receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LPA-1), inhibidores de CTGF, antagonistas de IL-4, antagonistas de IL-13, antagonistas de TGF- β .

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con uno o más de otros principios activos seleccionados del grupo que consiste en estimulantes respiratorios, compuestos psicoestimulantes, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y tricíclicos, antagonistas de P2X₃,

estimuladores de sGC, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores y agentes citotóxicos.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista del receptor beta–adrenérgico, tal como, por ejemplo y preferentemente, albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol, formoterol, repro–terol, salbutamol o salmeterol.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con una sustancia antimuscarínica tal como, por ejemplo y preferentemente, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio o bromuro de oxitropio.

10 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un corticosteroide, como por ejemplo y preferentemente prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona.

Se entiende preferentemente por agentes antitrombóticos compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, anticoagulantes y sustancias profibrinolíticas.

15 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria tal como, por ejemplo y preferentemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina tal como, por ejemplo y preferentemente, Ximelagatran, Melagatran, Dabigatran, Bivalirudin o Clexane.

20 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa tal como, por ejemplo y preferentemente, tirofiban o abciximab.

25 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, como por ejemplo y preferentemente Rivaroxaban, Apixaban, Fidexaban, Razaxaban, Fondaparinux, Idraparinux, DU–176b, PMD–3112, YM–150, KFA–1982, EMD–503982, MCM–17, MLN–1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR–126512 o SSR–128428.

30 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K tal como, por ejemplo y preferentemente, cumarina.

5 Los compuestos del grupo de antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ECA, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide y diuréticos.

10 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio tal como, por ejemplo y preferentemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor alfa-1, tal como, por ejemplo y preferentemente, prazosina.

15 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores beta, como por ejemplo y preferentemente Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol o Bucindolol.

20 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII tal como, por ejemplo y preferentemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.

25 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la ECA tal como, por ejemplo y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina tal como, por ejemplo y preferentemente, bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

30 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la renina tal como, por ejemplo y preferentemente, aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides como, por ejemplo y preferentemente, espironolactona, eplerenona o finerenona.

5 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un diurético tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, metilclotiazida, politiatiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

10 Los agentes que modifican el metabolismo de los lípidos son preferentemente compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol como la HMG–CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR–alfa, PPAR–gamma y/o PPAR–delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la
15 reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de la lipasa y antagonistas de la lipoproteína (a).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la CETP tal como, por ejemplo y preferentemente, torcetrapib (CP–529 414), JJT–705 o vacuna CETP (Avant).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroides como, por ejemplo y
20 preferentemente, D–tiroxina, 3,5,3’–triyodotironina (T3), CGS 23425 o Axitrome (CGS 26214).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG–CoA reductasa de la clase de las estatinas, como por ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina,
25 atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como, por ejemplo y preferentemente, BMS–188494 o TAK–475.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT como, por ejemplo y preferentemente,
30 avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP–797.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo y preferentemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como, por ejemplo y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como, por ejemplo y preferentemente, GW 501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, como por ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiqueside o pamaqueside.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo y preferentemente, orlistat.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares, como por ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se utilizan en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, tal como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la lipoproteína (a) tal como, por ejemplo y preferentemente, gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.

Particularmente preferidas son las combinaciones de los compuestos según la invención con uno o más de otros ingredientes activos seleccionados del grupo de estimulantes respiratorios, compuestos psicoestimulantes, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y tricíclicos, estimuladores de sGC, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y/o agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y/o citotóxicos.

Si es necesario, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse además en combinación con uno o más auxiliares médicos, siempre que esta combinación no dé lugar a efectos secundarios indeseables e inaceptables. Las ayudas médicas adecuadas para este fin se pueden mencionar a modo de ejemplo y con preferencia:

- 5 • Dispositivos para ventilación con presión positiva en las vías respiratorias, como, por ejemplo, y preferentemente, dispositivos CPAP (presión positiva continua en las vías respiratorias), dispositivos BiPAP (presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias) y dispositivos IPPV (ventilación con presión positiva intermitente)
- Neuroestimuladores del nervio hipogloso
- 10 • Ayudas intraorales, como aparatos ortopédicos de protrusión de ejemplo y preferidos
- Válvulas nasales unidireccionales
- Stents nasales

La presente invención también se refiere a medicamentos que contienen al menos un compuesto inventivo, normalmente junto con una o más sustancias auxiliares inertes, no tóxicas y farmacéuticamente adecuadas, así como su uso para los fines mencionados con anterioridad.

Los compuestos según la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Para este propósito, se pueden aplicar de una manera adecuada, por ejemplo, oral, parenteral, pulmonar, nasal, faríngea, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent.

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

Para la administración oral, según el estado de la técnica, son adecuados los compuestos según la invención, que liberan los compuestos según la invención rápidamente y/o en forma modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes al jugo gástrico o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/obleas, películas/liofilizados que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos recubiertos, gránulos, bolitas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con la inclusión de una

absorción (por ejemplo, inhalativa, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de aplicación adecuadas para la aplicación parenteral incluyen preparaciones para inyección y perfusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 5 Para las otras rutas de aplicación, por ejemplo, medicamentos para inhalación (incluidos inhaladores de polvo, nebulizadores, aerosoles de dosis medidas), gotas nasales, soluciones o aerosoles, aerosoles para la garganta, tabletas linguales, sublinguales o bucales, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos
- 10 transdérmicos (por ejemplo, emplastos), leche, pastas, espumas, polvos, implantes o stents.

Se prefiere la administración oral, parenteral y local, en particular la administración oral, intravenosa, intranasal y faríngea.

- Los compuestos según la invención se pueden transformar en las formas de administración indicadas. Esto se puede realizar de una manera conocida por se mezclando con sustancias
- 15 auxiliares inertes, no tóxicas y farmacéuticamente adecuadas. Estos materiales auxiliares incluyen portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por
- 20 ejemplo, antioxidantes como el ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como los óxidos de hierro) y propiedades de sabor y/u olor.

- En general, se ha demostrado que es ventajoso para la administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal con el fin de lograr resultados eficaces. En el caso de la administración
- 25 oral, la dosis es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y muy particularmente preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. En el caso de la administración intrapulmonar, la cantidad es generalmente de aproximadamente 0,1 a 50 mg por inhalación.

- No obstante, puede ser necesario desviarse de las cantidades indicadas, dependiendo del peso
- 30 corporal, vía de aplicación, comportamiento individual hacia el ingrediente activo, tipo de preparación y tiempo o intervalo en el que tiene lugar la aplicación. En algunos casos puede ser suficiente gestionar con menos del monto mínimo mencionado con anterioridad, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. Si se administran cantidades mayores, puede ser aconsejable distribuirlas en varias dosis individuales durante el día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

A. Ejemplos**Abreviaciones y acrónimos:**

abs.	absoluto
Ac	acetilo
ac.	acuoso, solución acuosa
Boc	<i>ter.</i> –butoxicarbonilo
br.	ancho (en caso de señal de RMN)
Ej.	Ejemplo
Bu	butilo
c	concentración
ca.	<i>circa</i> , aproximadamente
cat.	catalítico
CI	ionización química (en caso de MS)
d	doblete (en caso de RMN)
d	día(s)
DCI	ionización química directa (en caso de MS)
dd	doblete de doblete (en caso de RMN)
diamix	mezcla diastereomérica
DMF	<i>N,N</i> –dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dq	doblete de cuartete (en caso de RMN)
dt	Dublett de triplett (en caso de RMN)
d. t.	de la teoría (en caso de rendimiento químico)
EI	ionización por impacto de electrones (en caso de MS)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electronebulización (en caso de MS)
Et	etilo
h	hora (s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> –(7–azabenzotriazol–1–il)– <i>N,N,N',N'</i> –tetrametiluronio
HOBt	hidrato de 1–hidroxi–1 <i>H</i> –benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, cromatografía líquida de alto rendimiento
iPr	isopropilo
conc.	concentrado (en caso de solución)
LC	cromatografía líquida

LC–MS	cromatografía líquida–espectrometría de masas acoplada
Lit.	literatura (cita)
m	multiplete (en caso de RMN)
Me	metilo
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia nuclear
Ph	fenilo
Pr	propilo
q	cuartete (en caso de RMN)
cuant.	cuantitativo (en caso de rendimiento químico)
RP	fase inversa (en caso de HPLC)
RT	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en caso de HPLC, LC–MS)
s	singlete (en caso de RMN)
t	triplete (en caso de RMN)
tBu	<i>ter.</i> –butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación de volumen a volumen (de una solución)
conj.	en conjunto

Métodos de LC–MS–, GC–MS y HPLC:

Método 1 (LC–MS):

- 5 Tipo de instrumento MS: Thermo Scientific FT–MS; Tipo de instrumento UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; columna: Waters, HSST3, 2,1 x 75 mm, C₁₈ 1,8 µm; eluyente A: 1 l agua + 0,01% de ácido fórmico; eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,01% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10% de B → 2,5 min 95% de B → 3,5 min 95% de B; horno: 50 °C; flujo: 0,90 ml/min; detección UV: 210 nm/ Optimum Integration Pat 210–300 nm.

Método 2 (LC–MS):

- 10 Tipo de instrumento MS: Waters TOF instrument; Tipo de instrumento UPLC: Waters Acquity I–CLASS; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,100 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,100 ml de ácido fórmico al 99%;

gradiente: 0,0 min 90% A → 1,2 min 5% A → 2,0 min 5% A horno: 50 °C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 3 (GC–MS):

Instrumento: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; columna: Restek RTX–
5 35MS, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantener 3,33 min).

Método 4 (LC–MS):

Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC Sistem; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8
µm 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l acetonitrilo
10 + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90% A → 1,2 min 5% A → 2,0 min 5% A
horno: 50 °C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 5 (LC–MS):

Instrumento: Waters Single Quad MS System; Instrumento Waters UPLC Acquity; columna :
Waters BEH C₁₈ 1,7 µm 50 x 2,1 mm; eluyente A: 1 l agua + 1,0 mL (amoníaco al 25%)/L, eluyente
15 B: 1 l acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 92% A → 0,1 min 92% A → 1,8 min 5% A → 3,5 min 5%
A; horno: 50 °C; flujo: 0,45 mL/min; detección UV: 210 nm.

Método 6 (LC–MS):

Instrumento MS: Waters SQD2; Instrumento HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB–Aq
(Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,025%, eluyente B:
20 acetonitrilo (ULC) + ácido fórmico al 0,025%; gradiente: 0,0 min 98% de A – 0,9 min 25% de A –
1,0 min 5% de A – 1,4 min 5% de A – 1,41 min 98% de A – 1,5 min 98% de A; horno: 40 °C;
flujo: 0,600 ml/min; detección UV: DAD; 210 nm.

Método 7 (HPLC preparativa):

Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm.

25 Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D:
acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud
de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa).

Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min
de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B.
30 Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

Método 8 (HPLC preparativa):

Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm.

Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud
5 de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa).

Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 63 ml, eluyente B 0 a 2 min 7 ml, eluyente A 2 a 10 min de 63 ml a 39 ml y eluyente B de 7 ml a 31 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

Método 9 (HPLC preparativa):

10 Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm.

Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa).

15 Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

Método 10 (HPLC preparativa):

Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm.

20 Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa).

Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 39 ml, eluyente B 0 a 2 min 31 ml, eluyente A 2 a 10 min de 39 ml a 15 ml y eluyente B de 31 ml a 55 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

25 Método 11 (HPLC preparativa):

Instrumento: Abimed Gilson 305; columna: Reprosil C₁₈ 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0–3 min 10% de B, 3–27 min 10% de B → 95% de B, 27–34,5 min 95% de B, 34,5–35,5 min 95% de B → 10% de B, 35,5–36,5 min 10% de B; flujo: 50 ml/min; temperatura ambiente; detección UV: 210 nm.

Método 12 (LC–MS):

Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μm 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 95% A $\rightarrow$ 6,0 min 5% A $\rightarrow$ 7,5 min 5% A
5 horno: 50 °C; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210 nm.

Más información:

Las siguientes descripciones de los patrones de acoplamiento de las señales de RMN de ^1H se basan en la apariencia visual de las señales relevantes y no corresponden necesariamente a una interpretación estricta y físicamente correcta. Como regla general, la información de
10 desplazamiento químico se relaciona con el centro de la señal relevante; en el caso de multipletes anchos, generalmente se especifica un intervalo.

Todos los datos en los espectros de RMN de ^1H indican los desplazamientos químicos δ [ppm] = en ppm.

Las multiplicidades de señales de protones en los espectros de RMN de ^1H que se dan en los
15 siguientes párrafos reflejan la forma de la señal observada en cada caso y no tienen en cuenta ningún fenómeno de señal de orden superior. Como regla general, la información de desplazamiento químico se relaciona con el centro de la señal en cuestión. En el caso de multipletes grandes, se especifica un intervalo. Las señales ocultas por disolventes o agua se han asignado
tentativamente o no se enumeran. Señales muy ampliadas, por ejemplo, causadas por la rotación
20 rápida de partes moleculares o debido al intercambio de protones, también se asignaron provisionalmente (a menudo denominadas multiplete ancho o singlete ancho) o no se enumeran.

Los datos de RMN de ^1H de los intermedios de síntesis seleccionados y los ejemplos de trabajo se indican en forma de listas de picos de RMN de ^1H . Para cada pico de señal, primero el valor de δ [ppm] = en ppm y luego la intensidad de la señal se enumeran entre paréntesis. Los pares δ [ppm] =
25 valor–intensidad de la señal de diferentes picos de señal se enumeran separados entre sí por comas. Por lo tanto, la lista de picos de un ejemplo tiene la forma: δ [ppm] = 1 (intensidad₁), δ [ppm] = 2 (intensidad₂),..., δ [ppm] = i (intensidad_i),..., δ [ppm] = n (intensidad_n).

La intensidad de las señales nítidas se correlaciona con la altura de las señales en un ejemplo impreso de un espectro de RMN en cm y muestra las relaciones reales de las intensidades de la
30 señal en comparación con otras señales. Para señales amplias, se pueden mostrar múltiples picos o el centro de la señal y su intensidad relativa en comparación con la señal más intensa del espectro. Las listas de picos de RMN de ^1H son similares a las impresiones clásicas de RMN de ^1H y, por lo tanto, generalmente contienen todos los picos que se enumeran en una interpretación clásica de

RMN. Además, al igual que las impresiones clásicas de RMN de ^1H , pueden mostrar señales de disolvente, señales de estereoisómeros de los compuestos diana, que también son objeto de la invención y/o picos de impurezas. Los picos de estereoisómeros de los compuestos diana y/o los picos de impurezas normalmente tienen una intensidad más baja en promedio que los picos de los compuestos diana (por ejemplo, con una pureza > 90%). Dichos estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del proceso de fabricación particular. Por lo tanto, sus picos pueden ayudar a identificar la reproducción de nuestro proceso de fabricación utilizando “huellas dactilares de subproductos”. Un experto que calcule los picos de los compuestos objetivo utilizando métodos conocidos (MestreC, simulación ACD o utilizando valores esperados evaluados empíricamente) puede aislar los picos de los compuestos objetivo según sea necesario, utilizando filtros de intensidad adicionales si es necesario. Este aislamiento sería similar a la selección de picos relevante en la interpretación clásica de RMN de ^1H . Se puede encontrar una descripción detallada de la representación de los datos de RMN en forma de listas de picos en la publicación “Citación de los datos de la lista de picos de RMN dentro de las solicitudes de patente” (véase Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 de agosto de 2014 o <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). En la rutina de selección de picos, que se describe en la base de datos de divulgación de investigación número 605005, el parámetro “Altura mínima” se puede establecer entre 1% y 4%. Dependiendo del tipo de estructura química y/o la concentración del compuesto que se va a medir, puede tener sentido establecer el parámetro “Altura mínima” en valores < 1%.

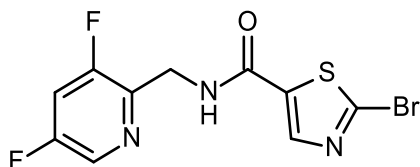
Los puntos de fusión y los intervalos de fusión, cuando se indique, no se corrigen.

En aquellos casos en los que los productos de reacción se obtuvieron mediante agitación, agitación o recristalización, a menudo fue posible aislar cantidades adicionales de producto de las respectivas aguas madres mediante cromatografía. Sin embargo, la descripción de esta cromatografía se prescinde a continuación, a menos que una gran parte del rendimiento total solo pueda aislarse en esta etapa.

Para todos los reactivos o reactivos, cuya preparación no se describe explícitamente a continuación, se aplica que se obtuvieron en comercios de fuentes generalmente accesibles. Para todos los demás reactivos o productos reactivos, cuya preparación tampoco se describe a continuación, y que no estaban disponibles en comercios o se obtuvieron de fuentes que no son generalmente accesibles, se da una referencia a la literatura publicada, en la que se describe su preparación.

Compuestos de partida e Intermedios:**Ejemplo 1A**

2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida

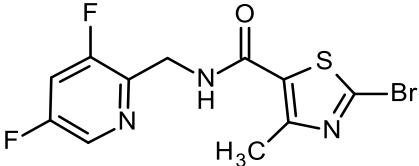
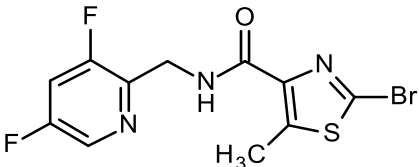
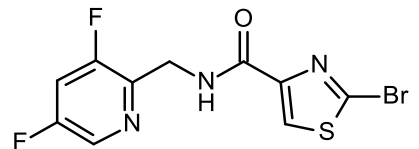


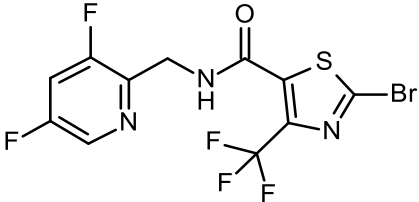
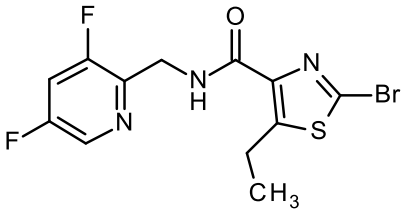
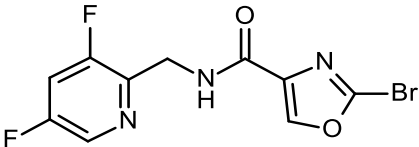
- 5 Una solución de 20 g (96,14 mmol) de ácido 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxílico y 29,21 g (134,59 mmol) de diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina en 450 ml de acetonitrilo se mezcló con 50,24 ml (288,41 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, se enfrió hasta 0 °C por medio de un baño de hielo y a continuación se añadieron a la solución de reacción 74,4 ml (124,98 mmol) de una solución al 50% de T3P en acetato de etilo (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinan-2,4,6-trióxido). Después de terminar con la adición, la solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas a esta temperatura. A continuación, la solución se mezcló con aproximadamente 250 ml de agua. La fase acuosa resultante de ello se agitó luego 3x con acetato de etilo. A continuación, las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un filtro repelente de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secaron y se concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se agitó con éter dietílico, luego se secó al aire. Se obtuvieron 27,3 g (81,7 mmol, 85% d. t.) del producto meta en forma de sólido de color beige claro. El licor madre recuperado se evaporó al vacío hasta sequedad y el residuo resultante por medio de cromatografía en columna de gel de sílice se siguió purificando (columna Isolera biotage SNAP-Ultra de 100 g; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1 → gradiente sobre 15 CV (CV = volumen de columna) → ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron otros 2,1 g (6,28 mmol, 6,5% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido blanco.

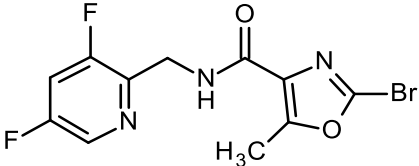
RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 4,59 (d, 2H), 7,90–7,95 (m, ¹H), 8,27 (s, ¹H), 8,48 (d, ¹H), 9,32 (br. t, ¹H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min; m/z = 333/335 (M+H)⁺.

- 25 Análogamente al Ejemplo 1A, se prepararon los siguientes compuestos **Ejemplo 2A a 8A** a partir de los eductos indicados en cada caso:

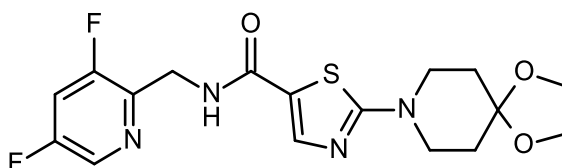
Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
2A	2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,48–2,56 (s, 3H, parcialmente cubierto por DMSO), 4,56 (d, 2H), 7,91–7,97 (m, ¹H), 8,48 (d, ¹H), 8,83 (br. t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,55 min; m/z = 349/347 (M+H)⁺.
3A	2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida  a partir de 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,48–2,56 (s, 3H, parcialmente cubierto por DMSO), 4,56 (d, 2H), 7,90–7,97 (m, ¹H), 8,48 (d, ¹H), 8,83 (br. t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,51 min; m/z = 349/347 (M+H)⁺.
4A	2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida  a partir de 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 4,60 (d, 2H), 7,89–7,96 (m, ¹H), 8,31 (s, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,89 (br. t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,56 min; m/z = 333/335 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
5A	2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de 2-bromo-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina	LC-MS (Método 1): $R_t = 1,71$ min; $m/z = 401/403$ $(M+H)^+$.
6A	2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxamida  a partir de ácido 2-bromo-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxílico y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina	RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1,20 (t, 3H), 3,23 (q, 2H), 4,58 (d, 2H), 7,89–7,96 (m, ^1H), 8,47 (d, ^1H), 8,73 (br. t, ^1H). LC-MS (Método 1): $R_t = 2,06$ min; $m/z = 361/363$ $(M+H)^+$.
7A	2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida  a partir de 2-bromo-1,3-oxazol-4-carboxílico y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina	RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4,57 (d, 2H), 7,89–7,95 (m, ^1H), 8,46 (d, ^1H), 8,77 (s, ^1H), 8,81 (br. t, ^1H). LC-MS (Método 1): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 317/319$ $(M+H)^+$.

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
8A	2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida  a partir de ácido 2-bromo-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,56 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 7,88–7,94 (m, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,85 (br. t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,64 min; m/z = 331/333 (M+H)⁺.

Ejemplo 9A

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



5

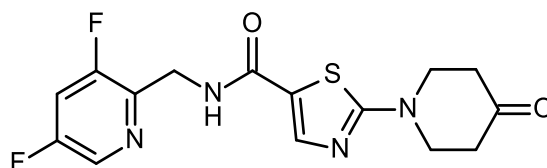
- 2 g (5,99 mmol) de 2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida se disolvieron en 30 ml de THF y se mezclaron con 4,88 g (14,96 mmol) de carbonato de cesio. A continuación, a la solución de reacción se dosificaron 1,29 g (8,98 mmol) de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano que a continuación se agitó a temperatura de reflujo durante la noche.
- 10 Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo directamente en gel de sílice y se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (solumna Isolera biotage SNAP-Ultra de 50 g; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 85:15 → gradiente sobre 15 SV (SV = volumen de columna) → acetato de etilo). Las fracciones de producto obtenidas luego se purificaron, se concentraron en el evaporador rotativo y se secaron al vacío. Se obtuvieron 1,40 g (3,53 mmol, 99% d. t.) del
- 15 compuesto meta en forma de sólido de color beige claro.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,71 (t, 4H), 3,56 (t, 4H), 3,92 (s, 4H), 4,53 (br. d, 2H), 7,84 (s, ¹H), 7,89–7,94 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,74 (t, ¹H).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,73 min; m/z = 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 10A

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



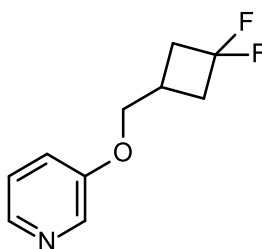
2,3 g (5,80 mmol) de *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida se disolvieron en 15 ml de acetona y se mezclaron con 15 ml de ácido clorhídrico acuoso semiconcentrado. A continuación, la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo y a continuación se extrajo en agua. La solución acuosa se reguló luego con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a un valor pH de 7. El precipitado producido se filtró por succión, se lavó varias veces con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 1,96 g (5,49 mmol, 95% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido blanco.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,48–2,56 (t, 4H, parcialmente cubierto por DMSO), 3,82 (t, 4H), 4,54 (br. d, 2H), 7,89 (s, ¹H), 7,90–7,94 (m, ¹H), 8,48 (d, ¹H), 8,78 (t, ¹H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; m/z = 353 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 11A**

3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]piridina



2 g (21,03 mmol) de piridin-3-ol se disolvieron en 40 ml de THF y se mezclaron con 7,17 g (27,34 mmol) de trifenilfosfina. La solución transparente se enfrió a continuación hasta 0 °C. La suspensión obtenida se mezcló con otros 30 ml de THF. A esta suspensión se añadieron 5,53 g (27,34 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y se agitó durante 5 min a esta temperatura. Luego a la solución de reacción se añadieron 3,34 g (27,34 mmol) de difluorociclobutil)metanol disuelto en 10 ml de THF y tras finalizar la adición, se retiró el baño de hielo. Después de agitar aproximadamente una hora a temperatura ambiente, se formó una solución amarilla transparente,

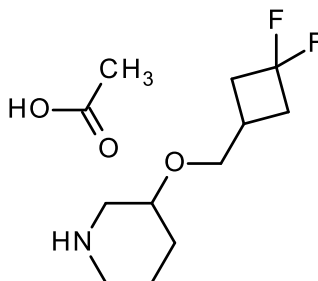
que se agitó durante la noche a esta temperatura. A continuación, la solución de reacción se mezcló con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se separaron y se filtraron a través de un filtro repelente de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secaron y se concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se agitó en aproximadamente 150 ml de ciclohexano. A continuación, el óxido de trifenilfosfino precipitado se filtró por succión y se lavó varias veces con ciclohexano. Los filtrados obtenidos se combinaron y se concentraron al vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 3,69 g (18,52 mmol, 88% d. t.) del compuesto meta en forma de aceite amarillo. El compuesto meta obtenido se siguió haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

- 10 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,42–2,55 (m, 2H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,55–2,64 (m, ¹H), 2,68–2,78 (m, 2H). 4,11 (d, 2H), 7,30–7,36 (m, ¹H), 7,37–7,43 (m, ¹H), 8,18 (dd, ¹H), 8,30 (d, ¹H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; m/z = 200 (M+H)⁺.

Ejemplo 12A

- 15 Acetato de 3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]piperidina (1:1) (racemato)



2,5 g (12,55 mmol) de 3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]piperidina, se disolvieron en 20 ml de ácido acético glacial y se hidrogenó por medio de H-Cube (ThalesNano H-Cube ProTM-1,7).

Condiciones de reacción:

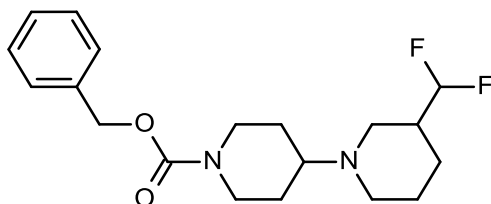
- 20 Catalizador: Pd/C al 10%; disolvente: ácido acético glacial; presión del cartucho: 80 bar de hidrógeno; flujo: 1 ml/min; temperatura: 80 °C

Después de una conversión completa, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se secó durante la noche al vacío a temperatura ambiente. Se obtuvieron 4,2 g del compuesto meta en forma de aceite amarillo. El compuesto meta se siguió haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

GC-MS (Método 3): R_t = 3,87 min; m/z = 205 (M-C₂H₄O₂)⁺.

Ejemplo 13A

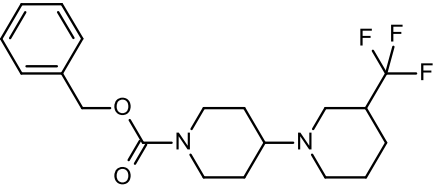
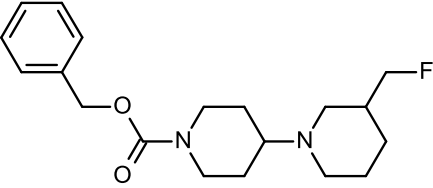
3-(difluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (racemato)

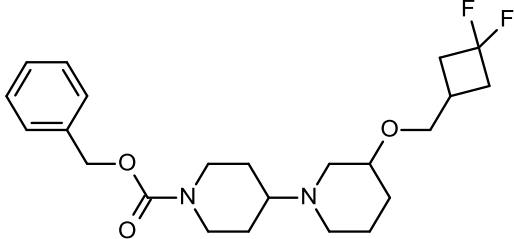
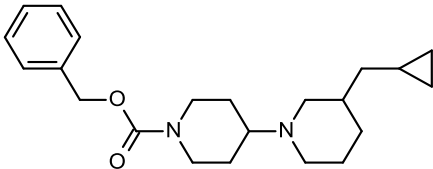


1 g (4,29 mmol) de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, 883 mg (5,14 mmol) de clorhidrato
5 de 3-(difluorometil)piperidina (1:1) y 0,9 ml (5,14 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 15 ml de
diclorometano (solución de reacción se agitó adicionalmente con una pequeña cantidad de tamices
molares 4Å durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla de reacción se
añadieron 1,363 g (6,43 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio y a continuación se siguió agitando a
esta temperatura ambiente durante la noche. Luego el tamiz molar se filtró, se lavó con
10 diclorometano y el filtrado resultante se lavó dos veces con solución saturada de
hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Una vez
finalizada la separación de la fase orgánica, se filtró la solución orgánica obtenida a través de filtros
repelentes de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró al vacío
hasta sequedad. Se obtuvieron wurden 1,39 g (3,54 mmol, pureza del 89%, 83% d. t.) del
15 compuesto meta en forma de aceite incoloro transparente. El compuesto meta se siguió haciendo
reaccionar sin ulterior purificación.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 353$ ($M+H$)⁺.

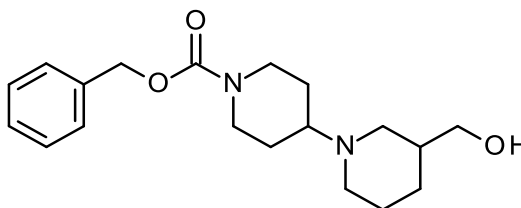
Análogamente al Ejemplo 13A se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos **14A a 17A** a partir de los eductos indicados en cada caso:

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
14A	3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (racemato)  a partir de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo y 3-(trifluorometil)piperidina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,15–1,24 (m, ¹H), 1,24–1,38 (m, 2H), 1,38–1,48 (m, ¹H), 1,69 (br. d, 3H), 1,84 (br. d, ¹H), 2,06–2,17 (m, 2H), 2,31–2,42 (m, ¹H), 2,48–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,68–2,88 (m, 3H), 2,92 (br. d, ¹H), 4,16 (br. d, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,29–7,41 (m, 5H). LC-MS (Método 4): R_t = 0,62 min; m/z = 371 (M+H)⁺.
15A	3-(fluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (racemato)  a partir de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo y 3-(fluorometil)piperidina clorhidrato de (1:1)	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,96–1,04 (m, ¹H), 1,25–1,35 (m, 2H), 1,37–1,46 (m, ¹H), 1,60 (br. d, 2H), 1,68 (br. d, 2H), 1,77–1,89 (m, ¹H), 2,00 (t, ¹H), 2,13 (t, ¹H), 2,39–2,47 (m, ¹H), 2,64–2,88 (m, 4H), 4,02 (br. d, 2H), 4,22–4,29 (m, ¹H), 4,30–4,37 (m, ¹H), 5,05 (s, 2H), 7,29–7,40 (m, 5H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; m/z = 335(M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
16A	3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (racemato)  a partir de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo y acetato de 3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]piperidina (1:1) (racemato)	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,00–1,12 (m, ¹H), 1,25–1,40 (m, 3H), 1,57–1,73 (m, 3H), 1,85–1,92 (m, ¹H), 1,96 (t, ¹H), 2,08 (t, ¹H), 2,22–2,36 (m, 3H), 2,46 (t, ¹H), 2,48–2,66 (m, 3H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,66–2,87 (m, 2H), 2,92 (br. d, ¹H), 3,21–3,29 (m, ¹H), 3,40–3,50 (m, 2H), 4,03 (br. d, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,28–7,40 (m, 5H). LC-MS (Método 4): R_t = 0,69 min; m/z = 423 (M+H)⁺.
17A	3-(ciclopropilmetil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (racemato)  a partir de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo y 3-(ciclopropilmetil)piperidina (racemato)	LC-MS (Método 4): R_t = 0,68 min; m/z = 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 18A

rac-bencil-3-(hidroximetil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato

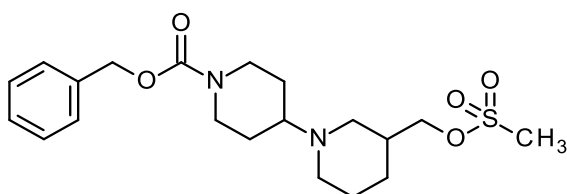


A una solución de *rac*-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (5,00 g, 21,4 mmol) y piperidin-3-ilmetanol (4,94 g, 42,9 mmol) en 50 ml de diclorometano se añadió ácido acético (1,8 ml, 32 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (5,45 g, 25,7 mmol) a la preparación y se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró por succión, el filtrado se concentró y el residuo se colocó en Isolute®. A continuación, la mezcla se purificó por medio de cromatografía en columna (biotage® Isolera One; columna: Snap Ultra 100 g; gradiente de DCM/MeOH: 2 % de MeOH – 20 % de MeOH; flujo 100 ml/min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,37 g (100 % de pureza, 61 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 333 [M+H]⁺.

Ejemplo 19A

rac-bencil-3-[[[(metilsulfonil)oxi]metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato

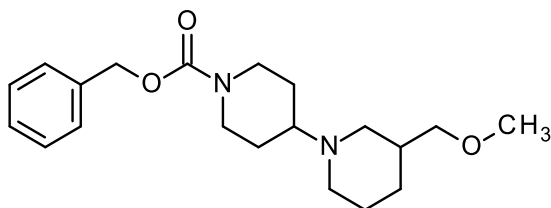


Bajo argón se dispusieron *rac*-bencil-3-(hidroximetil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (5,42 g, 16,3 mmol) en 65 ml de diclorometano, se mezclaron con trietilamina (3,0 ml, 21 mmol) y se enfriaron hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,5 ml, 20 mmol). A continuación, la mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C antes de retirar el baño de hielo y se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y sucesivamente se lavó con ácido clorhídrico 1 N, solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se secó a alto vacío y se siguió haciendo reaccionar sin ulterior purificación. Se obtuvieron 6,16 g (100 % de pureza, 92 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 12): R_t = 1,39 min; MS (ESIpos): m/z = 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 20A

rac-bencil-3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato

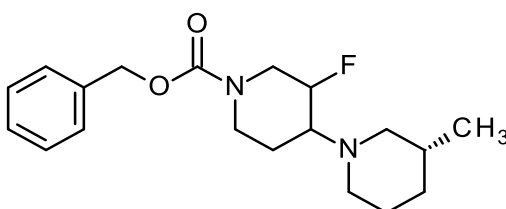


A una solución de *rac*-bencil-3-[[[(metilsulfonil)oxi]metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (500 mg, 1,22 mmol) en 10 ml de DMF se añadió solución de metanolato de sodio (840 µl, 25 % en metanol, 3,7 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. El disolvente se separó en el evaporador rotativo, el residuo se extrajo en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se colocó en Isolute® y la mezcla se purificó por medio de cromatografía en columna (biotage® Isolera One; columna: Snap Ultra 25 g; gradiente de DCM/MeOH: 2 % de MeOH – 20 % de MeOH; flujo 75 ml/min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 146 mg (100 % de pureza, 35 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): R_t = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 347 [M+H]⁺.

Ejemplo 21A

diamix-bencil-(3*R*)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato



15

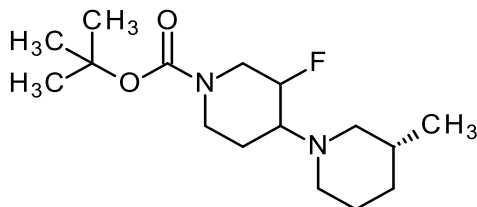
A una solución de *rac*-bencil-3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato (5 g, 19,9 mmol) y (3*R*)-3-metilpiperidina (5,4 g, 39,8 mmol) en 200 ml de diclorometano se añadió ácido acético (1,71 ml, 29,85 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (5,06 g, 23,88 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃, agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se colocó en Isolute® y se purificó por medio de cromatografía en columna (biotage® Isolera One; columna: Snap Ultra 100 g; gradiente de DCM/MeOH: 2 % de MeOH – 20 % de MeOH; flujo 100 ml/min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 5,13 g (55 % de pureza, 42 % d. t.) del compuesto del título.

25

LC–MS (Método 1): $R_t = 1,05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 335$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 22A

diamix-ter-butil-(3*R*)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato

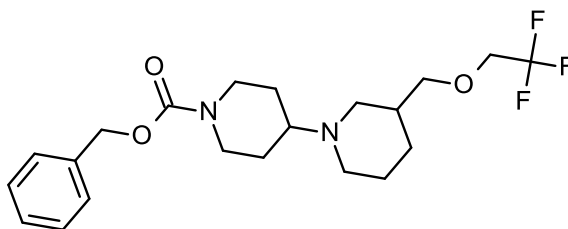


- 5 Clorhidrato de (3*R*)-3-metilpiperidina (6,24 g, 46,0 mmol) se dispuso en 250 ml de 1,2-dicloroetano. N,N-diisopropiletilamina (8,0 ml, 46 mmol) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió *rac*-ter-butil-3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato (5,00 g, 23,0 mmol) y ácido acético (2,0 ml, 35 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Ahora se añadió triacetoxiborhidruro de sodio
- 10 (5,85 g, 27,6 mmol) y más tarde la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃, agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua,
- 15 eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol. / 20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B, eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de
- 20 corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron en el evaporador rotativo y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 5,30 g (100 % de pureza, 77 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 4): $R_t = 0,52$ min; MS (ESIpos): $m/z = 301$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 23A

- 25 *rac*-bencil-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato

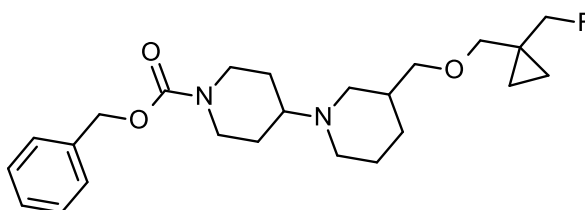


Bajo argón se dispuso 2,2,2-trifluoroetanol (66 μ l, 910 μ mol) en 5 ml de DMF y la mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió hidruro de sodio (36,5 mg, 60 % de pureza, 913 μ mol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió *rac*-bencil-3-[[[(metilsulfonil)oxi]metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (250 mg, 609 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C. Después de 6 h la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 218 mg (81 % de pureza, 70 % d. t.) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 24A

rac-bencil-3-([1-(fluorometil)ciclopropil]metoxi)metil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato



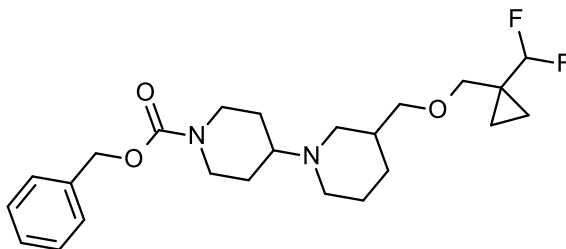
Bajo argón se dispuso [1-(fluorometil)ciclopropil]metanol (95,1 mg, 913 μ mol) en 5 ml de DMF y la mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió hidruro de sodio (36,5 mg, 60 % de pureza, 913 μ mol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió *rac*-bencil-3-[[[(metilsulfonil)oxi]metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (250 mg, 609 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 204 mg (40 % de pureza, 32 % d. t.) del compuesto del título.

20

LC-MS (Método 1): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 25A

rac-bencil-3-({[1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi}metil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato

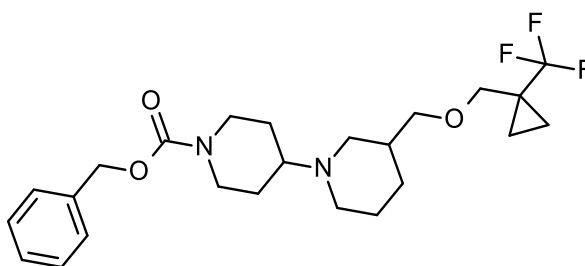


Bajo argón se dispuso [1-(difluorometil)ciclopropil]metanol (112 mg, 913 μ mol) en 5 ml de DMF
 5 y la mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió hidruro de sodio (36,5 mg, 60 % de pureza, 913 μ mol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió *rac*-bencil-3-{{[(metilsulfonil)oxi]metil}}[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (250 mg, 609 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C. Después de 6 h la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua
 10 y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 197 mg (51 % de pureza, 37 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]⁺.

Ejemplo 26A

rac-bencil-3-({[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi}metil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato



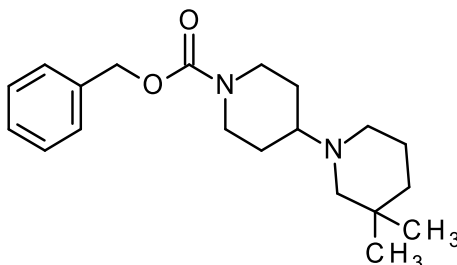
15

Bajo argón se dispuso [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol (128 mg, 913 μ mol) en 5 ml de DMF
 y la mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió hidruro de sodio (36,5 mg, 60 % de pureza, 913 μ mol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió *rac*-bencil-3-{{[(metilsulfonil)oxi]metil}}[1,4'-bipiperidin]-
 20 1'-carboxilato (250 mg, 609 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 212 mg (58 % de pureza, 44 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): $R_t = 1,48$ min; MS (ESIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 27A

3,3–dimetil[1,4'–bipiperidin]–1'–carboxilato de bencilo

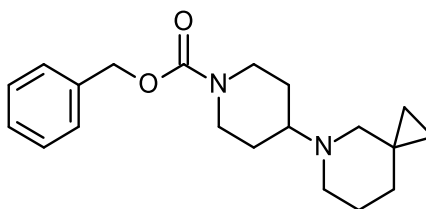


- 5 A una solución a partir de 4–oxopiperidin–1–carboxilato de bencilo (200 mg, 58 % de pureza, 857 μ mol) y 3,3–dimetilpiperidina (240 μ l, 1,7 mmol) en 7 ml de diclorometano se añadió ácido acético (74 μ l, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (218 mg, 1,03 mmol) a la preparación y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente de secado se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 280 mg (81 % de pureza, 80 % d. t.) del compuesto del título.
- 10

LC–MS (Método 1): $R_t = 1,18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 331$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 28A

- 15 4–(5–azaespiro[2,5]octan–5–il)piperidin–1–carboxilato de bencilo



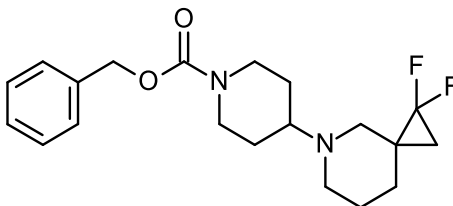
- A una solución a partir de 4–oxopiperidin–1–carboxilato de bencilo (300 mg, 1,29 mmol) y 5–azaespiro[2,5]octano (286 mg, 2,57 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió ácido acético (110 μ l, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (327 mg, 1,54 mmol) a la preparación y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . El
- 20

agente de secado se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 368 mg (40 % de pureza, 35 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 29A

- 5 *rac*-bencil-4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)piperidin-1-carboxilato

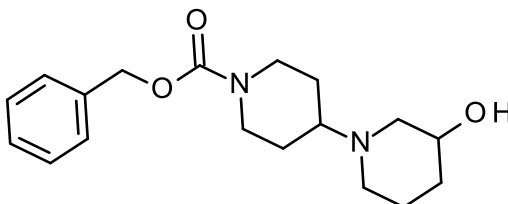


- A una solución a partir de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 1,29 mmol) y clorhidrato de *rac*-1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octano (354 mg, 1,93 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió ácido acético (110 μ l, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (327 mg, 1,54 mmol) a la preparación y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . El agente de secado se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotativo y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 405 mg (61 % de pureza, 53 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 365$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 30A

rac-bencil-3-hidroxi[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato



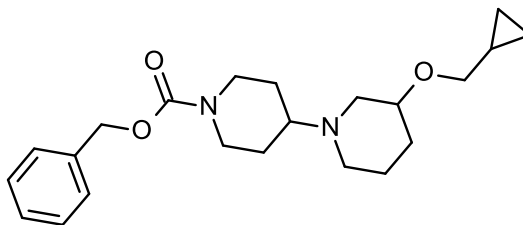
- 20 A una solución a partir de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,00 g, 8,57 mmol), piperidin-3-ol (1,73 g, 17,1 mmol) en 100 ml de diclorometano se añadió trietilamina (1,8 ml, 13 mmol) y ácido acético (740 μ l, 13 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (2,18 g, 10,3 mmol) a la preparación y la

mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se colocó en Isolute® y la mezcla se purificó por medio de cromatografía en columna (biotage® Isolera One; 5 columna: Snap Ultra 50 g; gradiente de DCM/MeOH: 2 % de MeOH – 20 % de MeOH; flujo 100 ml/min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,87 g (100 % de pureza, 68 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 319 [M+H]⁺.

Ejemplo 31A

10 *rac*-bencil-3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato

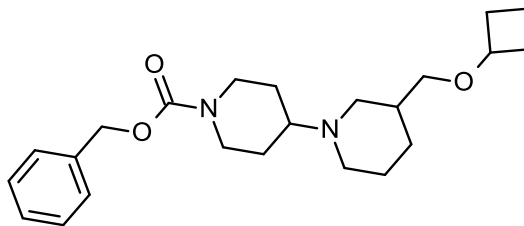


Bajo argón se dispuso *rac*-bencil-3-hidroxi[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (250 mg, 785 μmol) en 5 ml de THF y la mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió hidruro de sodio (47,1 mg, 60 % de pureza, 1,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (bromometil)ciclopropano (110 μl, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadieron (bromometil)ciclopropano (110 μl, 1,2 mmol) e hidruro de sodio (47,1 mg, 60 % de pureza, 1,18 mmol) a la mezcla y se agitó durante otras 24 h a 60 °C. A continuación, el producto se aisló por medio de HPLC preparativa (columna: Chromatorex C₁₈ 10 μm, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5 % de B; 3 min 5 % de B; 20 min 50 % de B; 23 min 100 % de B; 26 min 5 % de B; flujo: 50 ml/min; 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron en el evaporador rotativo y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 68,0 mg (68 % de pureza, 16 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 373 [M+H]⁺.

Ejemplo 32A

25 *rac*-bencil-3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato

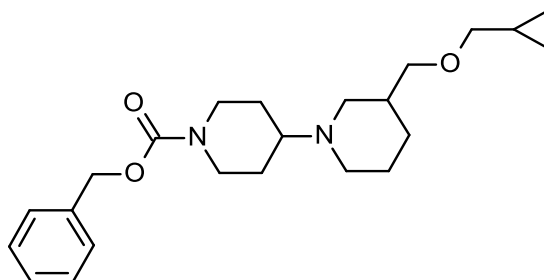


Bajo argón se dispuso ciclobutanol (72 μ l, 910 μ mol) en 5 ml de DMF y la mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió hidruro de sodio (36,5 mg, 60 % de pureza, 913 μ mol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió
 5 rac-bencil-3-[[*(metilsulfonyl)*oxi]metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (250 mg, 609 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 290 mg (46 % de pureza, 57 % d. t.) del compuesto del
 10 título.

LC-MS (Método 4): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

Ejemplo 33A

rac-bencil-3-[(ciclopropilmetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato



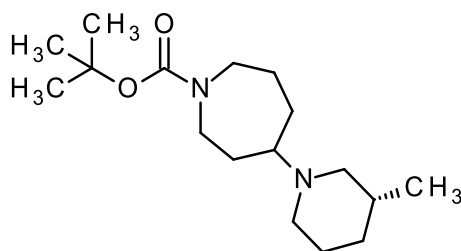
15 Bajo argón se dispuso hidruro de sodio (268 mg, 60 % de pureza, 6,70 mmol) en 25 ml de DMF y la mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió ciclopropilmetanol (540 μ l, 6,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió *rac*-bencil-3-[[*(metilsulfonyl)*oxi]metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (2,50 g, 6,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 55 °C. Se
 20 añadió ciclopropilmetanol (540 μ l, 6,7 mmol) e hidruro de sodio (268 mg, 60 % de pureza, 6,70 mmol) a la mezcla y se agitó durante otras 24 h a 55 °C. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System,

columna: Phenomenex Kinetex C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A : agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C : ácido fórmico al 2% en agua, eluyente D : acetonitrilo / agua (80% en vol. / 20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 63 ml, eluyente B 0 a 2 min 7 ml, 5 eluyente A 2 a 10 min de 63 ml a 39 ml y eluyente B de 7 ml a 31 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 241 mg (78 % de pureza, 8 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 34A**

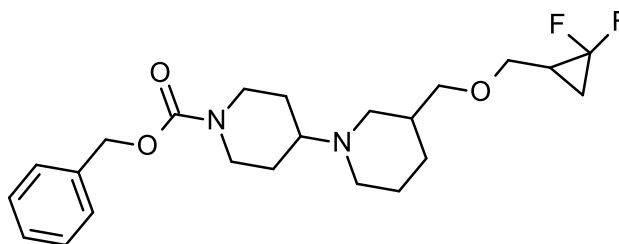
4–[(3R)–3–metilpiperidin–1–il]azepan–1–carboxilato de ter–butilo



A una solución de 4–oxoazepan–1–carboxilato de ter–butilo (179 mg, 840 µmol) y (3R)–3–metilpiperidina (167 mg, 1,68 mmol) en 5 ml de diclorometano se añadió ácido acético (72 µl, 1,3 15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 h se agitó triacetoxiborhidruro de sodio (214 mg, 1,01 mmol) a la preparación y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró por succión, el filtrado se concentró en el evaporador rotativo y el residuo se secó a alto 20 vacío. Se obtuvieron 215 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 35A

diamix–bencil–3–({[–2,2–difluorociclopropil]metoxi}metil)[1,4’–bipiperidin]–1’–carboxilato

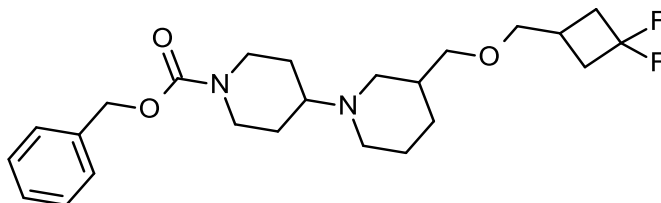


Bajo argón se dispuso *rac*-(2,2-difluorociclopropil)metanol (98,7 mg, 913 μ mol) en 5 ml de DMF y la mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió hidruro de sodio (36,5 mg, 60 % de pureza, 913 μ mol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió *rac*-bencil-3-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]{1,4'-bipiperidin}-1'-carboxilato (250 mg, 609 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 343 mg (56 % de pureza, 74 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 423 [M+H]⁺.

Ejemplo 36A

rac-bencil-3-[[[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]metil]{1,4'-bipiperidin}-1'-carboxilato

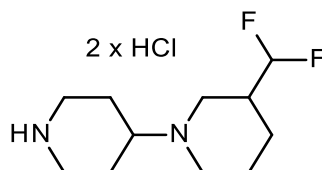


Bajo argón se dispuso (3,3-difluorociclobutil)metanol (112 mg, 913 μ mol) en 5 ml de DMF y la mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió hidruro de sodio (36,5 mg, 60 % de pureza, 913 μ mol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió *rac*-bencil-3-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]{1,4'-bipiperidin}-1'-carboxilato (250 mg, 609 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 287 mg (33 % de pureza, 36 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,44 min; MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]⁺.

Ejemplo 37A

3-(difluorometil)-1,4'-bipiperidina Diclorhidrato de (racemato)



1,35 g (3,83 mmol) de 3-(difluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (racemato), se
5 disolvió en 100 ml de etanol y se hidrogenó por medio de H-Cube (ThalesNano H-Cube ProTM-1,7).

Condiciones de reacción:

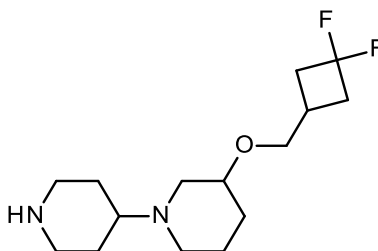
Catalizador: Pd/C al 10%; disolvente: etanol; presión del cartucho: 1 bar de hidrógeno; flujo: 1 ml/min; temperatura: 50 °C

10 Después de una conversión completa, la mezcla de reacción se mezcló con 4-N HCl (en dioxano) y se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se secó durante la noche al vacío a temperatura ambiente. Se obtuvieron 1,107 g (3,80 mmol, 99% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido blanco. El compuesto meta se siguió haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

GC-MS (Método 3): R_t = 4,87 min; m/z = 218 (M-2HCl)⁺.

15 **Ejemplo 38A**

3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-1,4'-bipiperidina (racemato)



2,7 g (6,39 mmol) de 3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (racemato), se disolvieron en 90 ml de etanol y se hidrogenó por medio de H-Cube
20 (ThalesNano H-Cube ProTM-1,7).

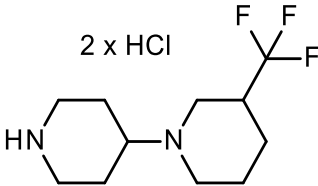
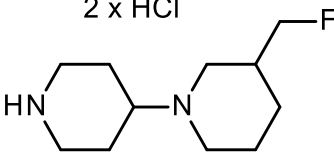
Condiciones de reacción:

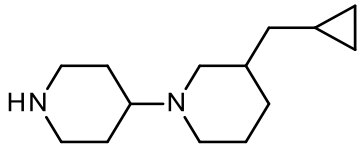
Catalizador: Pd/C al 10%; disolvente: etanol; presión del cartucho: 50 bar de hidrógeno; flujo: 1 ml/min; temperatura: 50 °C

Después de una conversión completa, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se secó durante la noche al vacío a temperatura ambiente. Se obtuvieron 1,27 g (4,40 mmol, 69% d. t.) del compuesto meta en forma de aceite amarillo. El compuesto meta se siguió haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

GC–MS (Método 3): $R_t = 6,42$ min; $m/z = 288$ (M)⁺.

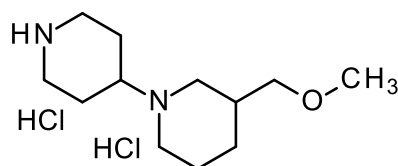
Análogamente a los Ejemplos 37A y 38A, se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos **39A a 41A** a partir de los eductos indicados en cada caso:

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
39A	diclorhidrato de 3–(trifluorometil)–1,4’–bipiperidina (racemato)  a partir de 3–(trifluorometil)[1,4’–bipiperidin]–1’–carboxilato de bencilo (racemato)	GC–MS (Método 3): $R_t = 4,33$ min; $m/z = 236$ (M–2HCl)⁺.
40A	diclorhidrato de 3–(fluorometil)–1,4’–bipiperidina (racemato)  a partir de 3–(fluorometil)[1,4’–bipiperidin]–1’–carboxilato de bencilo (racemato)	GC–MS (Método 3): $R_t = 5,07$ min; $m/z = 200$ (M–2HCl)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
41A	3-(ciclopropilmetil)-1,4'-bipiperidina (racemato)  a partir de 3-(ciclopropilmetil)[1,4'- bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (racemato)	GC-MS (Método 3): $R_t = 5,81 \text{ min}$; $m/z = 222 \text{ (M)}^+$.

Ejemplo 42A

Diclorhidrato de rac-3-(metoximetil)-1,4'-bipiperidina

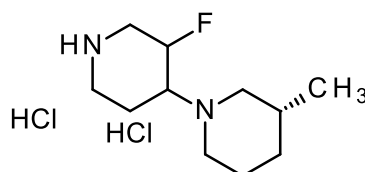


- 5 *rac*-bencil-3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (145 mg, 419 μmol) se dispuso en 5 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (50,0 mg; al 10% en carbón activo). A continuación, la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (310 μl , 2,0 M, 630 μmol), el sólido precipitado se filtró por succión, se lavó con
- 10 éter dietílico y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 92,0 mg (76 % de pureza, 59 % d. t.) del compuesto del título.

GC-MS (Método 3): $R_t = 5,45 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 212 \text{ [M-HCl]}^+$.

Ejemplo 43A

Diclorhidrato de diamix-(3R)-3'-fluoro-3-metil-1,4'-bipiperidina



Método de síntesis 1:

diamix-bencil-(3*R*)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (5,13 g, 55 % de pureza, 8,40 mmol) se dispuso en 250 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (382 mg; al 10% en carbón activo). A continuación, la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (6,3 ml, 2,0 M, 13 mmol) y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se agitó con diclorometano, el sólido se filtró por succión, se lavó con diclorometano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,31 g (100 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): MS (ESIpos): $m/z = 200 [M-2HCl]^+$.

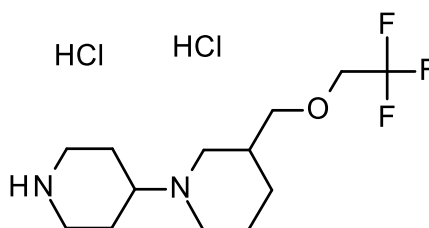
10 Método de síntesis 2:

A una solución de *diamix*-ter-butil-(3*R*)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (5,30 g, 17,6 mmol) en 250 ml de diclorometano se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (22 ml, 4,0 M, 88 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró por succión, se lavó con diclorometano y se secó durante la noche a 40 °C en armario de vacío. Se obtuvieron 3,47 g (100 % de pureza, 72 % d. t.) del compuesto del título.

GC-MS (Método 3): MS (ESIpos): $m/z = 200 [M-2HCl]^+$.

Ejemplo 44A

Diclorhidrato de rac-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,4'-bipiperidina

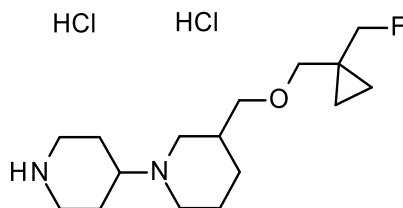


20 *rac*-bencil-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (218 mg, 81 % de pureza, 526 μ mol) se dispuso en 12 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (63 mg; 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 3,5 h el catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (390 μ l, 2,0 M, 790 μ mol) y se concentró en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 164 mg (74 % de pureza, 66 % d. t.) del compuesto del título.

GC-MS (Método 3): $R_t = 5,26$ min; MS (Full ms): $m/z = 280 [M-2HCl]^+$.

Ejemplo 45A

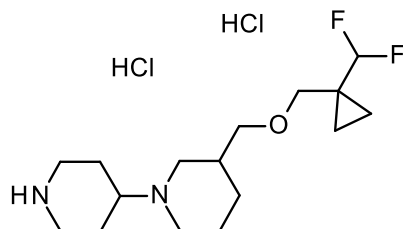
Diclorhidrato de *rac*-3-([1-(fluorometil)ciclopropil]metoxi)metil)-1,4'-bipiperidina



rac-bencil-3-([1-(fluorometil)ciclopropil]metoxi)metil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (204 mg, 40 % de pureza, 487 μ mol) se dispuso en 10 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (58 mg; 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 2 horas, el catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (370 μ l, 2,0 M, 740 μ mol) y se concentró en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 133 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 46A

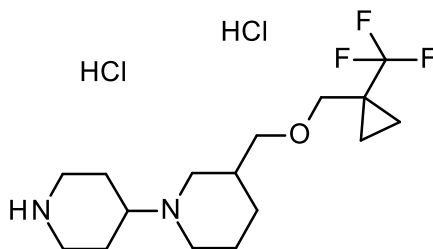
Diclorhidrato de *rac*-3-([1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi)metil)-1,4'-bipiperidina



rac-bencil-3-([1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi)metil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (197 mg, 51 % de pureza, 451 μ mol) se dispuso en 10 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (54 mg; 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 1,5 h el catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (374 μ l, 2,0 M, 680 μ mol) y se concentraron en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 112 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 47A

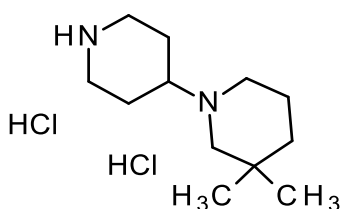
Diclorhidrato de *rac*-3-([1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi)metil)-1,4'-bipiperidina



- 5 *rac*-bencil-3-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi}metil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (212 mg, 58 % de pureza, 466 μ mol) se dispuso en 10 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (56 mg; 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 1,5 h el catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (350 μ l, 2,0 M, 700 μ mol) y se concentró en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 129 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 48A

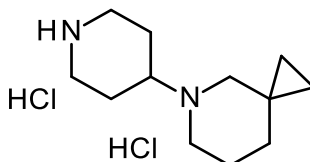
- 10 Diclorhidrato de 3,3-dimetil-1,4'-bipiperidina



- 15 3,3-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (260 mg, 81% de pureza, 637 μ mol) se dispuso en 18 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (27 mg, 10% en carbón activado, 255 μ mol). A continuación, la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (478 μ l, 2,0 M, 956 μ mol) y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se agitó con diclorometano, se concentró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 180 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 49A

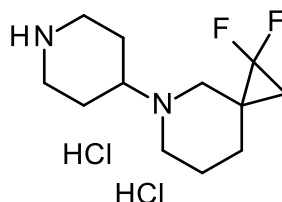
- 20 Diclorhidrato de 5-(piperidin-4-il)-5-azaespiro[2,5]octano



4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (368 mg, 40 % de pureza, 1,12 mmol) se dispuso en 32 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (51 mg, 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (840 µl, 2,0 M, 1,7 mmol) y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se agitó con diclorometano. El sólido precipitado se filtró por succión, se lavó con diclorometano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 185 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 50A

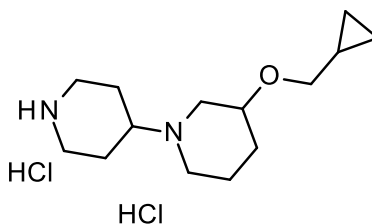
10 *rac*-1,1-difluoro-Diclorhidrato de 5-(piperidin-4-il)-5-azaespiro[2,5]octano



rac-bencil-4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)piperidin-1-carboxilato (405 mg, 61 % de pureza, 1,11 mmol) se dispuso en 32 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (51 mg, 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (840 µl, 2,0 M, 1,7 mmol) y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se agitó con diclorometano, se concentró en el evaporador rotativo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 280 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 51A

Diclorhidrato de *rac*-3-(ciclopropilmetoxi)-1,4'-bipiperidina

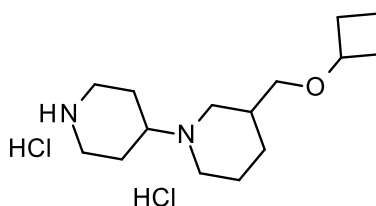


rac-bencil-3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (68,0 mg, 68% de pureza, 124 µmol) se dispuso en 5 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (22 mg, 10% en carbón

- activado) versetzt. A continuación, la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (93 µl, 2,0 M, 186 µmol) y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se agitó con diclorometano, se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se
- 5 obtuvieron 51 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 52A

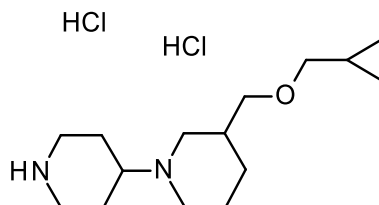
Diclorhidrato de *rac*-3-[(ciclobutiloxi)metil]-1,4'-bipiperidina



- 10 *rac*-bencil-3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (290 mg, 46% de pureza, 386 µmol) se dispuso en 15 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (41 mg, 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (259 µl, 2,0 M, 518 µmol) y se concentró en el evaporador
- 15 rotativo. Se obtuvieron 225 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 53A

Diclorhidrato de *rac*-3-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1,4'-bipiperidina

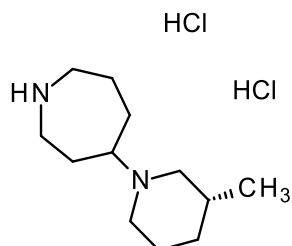


- 20 *rac*-bencil-3-[(ciclopropilmetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (241 mg, 78 % de pureza, 486 µmol) se dispuso en 20 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (58 mg, 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (360 µl, 2,0 M, 730 µmol) y se concentró en el evaporador

rotativo. Se obtuvieron 155 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 54A

Diclorhidrato de 4-[(3R)-3-metilpiperidin-1-il]azepano



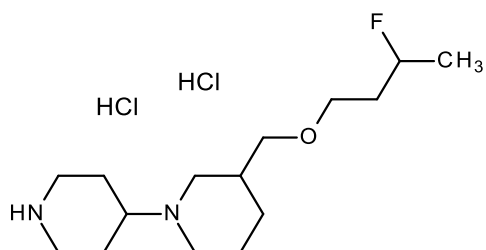
5

A una solución de 4-[(3R)-3-metilpiperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de ter-butilo (215 mg) en 5,4 ml de diclorometano se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (2,2 ml, 4,0 M, 8,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 237 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

10

Ejemplo 55A

Diclorhidrato de *diamix*-3-[(3-fluorbutoxi)metil]-1,4'-bipiperidina

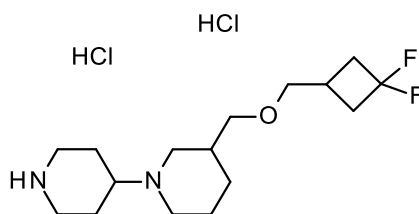


diamix-bencil-3-([(-2,2-difluorociclopropil)metoxi}metil)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (343 mg, 56 % de pureza, 446 μ mol) se dispuso en 25 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (53 mg, 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (330 μ l, 2,0 M, 670 μ mol) y se concentró en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 218 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

20

Ejemplo 56A

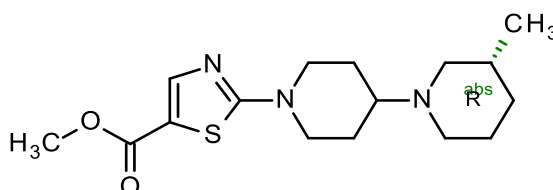
Diclorhidrato de *rac*-3-[[[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]metil]-1,4'-bipiperidina



rac-bencil-3-[[[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]metil][1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (287 mg, 33% de pureza, 217 μ mol) se dispuso en 15 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (26 mg, 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (163 μ l, 2,0 M, 325 μ mol) y se concentró en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 286 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 57A

metil-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato

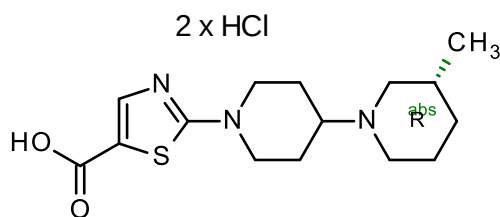


5 g (22,52 mmol) de metil-2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato, 4,926 g (22,52 mmol) de diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina, 9,4 ml (67,55 mmol) de trietilamina en 30 ml 2-propanol se calentaron hasta temperatura de ebullición (temperatura del baño de aceite ~100 °C) y se agitó durante la noche a esta temperatura. Después de enfriar la mezcla de reacción, la solución se concentró hasta sequedad por medio de un evaporador rotativo. Se obtuvieron 14,29 g (producto crudo al ~34%) del producto meta así como las sales trietilamina. La mezcla se siguió haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

LC-MS (Método 4): R_t = 0,51 min; m/z = 324 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 58A

Diclorhidrato de 2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico



14,29 g de la mezcla de 2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo y sales de trietilamina se disolvieron en agua y se mezclaron con 221 ml de una solución 1 N de NaOH. En este caso, se separó un aceite marrón, que se disolvió después de la adición de 50 ml de THF. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 60 °C y se agitó durante una hora a esta temperatura. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la solución en el evaporador rotativo se concentró hasta sequedad, se extrajo en agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Luego se volvió a evaporar la solución al vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 20,54 g de un sólido beige, que se purificó por medio de cromatografía en columna.

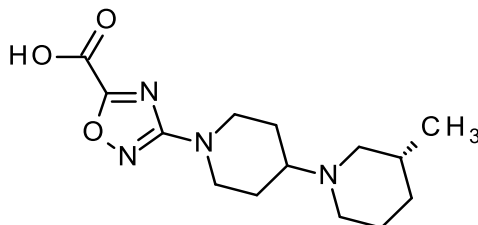
10 Condiciones: la separación se llevó a cabo en porciones de 1 g. Columna RP Chromatorex C₁₈, 10 µm; 125x30 mm, acetonitrilo/agua (+0,05% de ácido fórmico) 5/95 → gradiente sobre 20 min → acetonitrilo/agua (+0,05% de ácido fórmico) 95/5, flujo 75 ml/min.

Luego las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron hasta sequedad y se secaron. Se obtuvieron 4,75 g (12,42 mmol, 83% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido de color beige claro.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,54 min; m/z = 310 (M+H-2HCl)⁺.

Ejemplo 59A

Ácido 3-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico



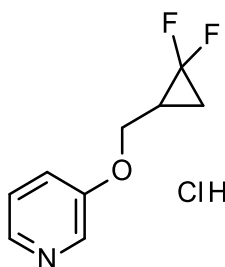
20 3-bromo-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (100 mg, 452 µmol) y diclorhidrato de (3R)-3-metil-1,4'-bipiperidina (173 mg, 679 µmol) se agitaron en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2,0 ml, 2,0 M, 4,0 mmol) a 120 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C₁₈ 10 µm, 250 x 30 mm, eluyente A=agua, B=acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5 % de B; 3 min 5 % de B; 20 min

50 % de B; 23 min 100 % de B; 26 min 5 % de B; flujo: 50 ml/min; 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 25 mg (60 % de pureza, 11 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 60A**

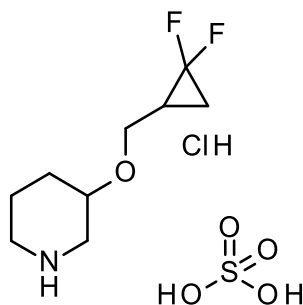
Clorhidrato de *rac*-3-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]piridina



- A una solución de piridin-3-ol (677 mg, 7,12 mmol) en 25 ml de THF se añadió trifenilfosfina (2,43 g, 9,25 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió diisopropilazodicarboxilato (1,3 ml, 9,3 mmol) y la preparación se agitó durante 5 min a 0 °C. Después de este tiempo, se añadió gota a gota una solución de *rac*-2,2-difluorociclopropanometanol (1,00 g, 9,25 mmol) en 5 ml de THF a la mezcla. A continuación, se retiró el baño de hielo y la preparación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo oleoso se agitó durante 30 min con 75 ml de ciclohexano. El sólido precipitado se filtró y el filtrado se concentró en un residuo. El residuo se disolvió 50 ml de MTBE y se mezcló con 5 ml de ácido clorhídrico (4 N en 1,4-dioxano). El sólido precipitado se filtró por succión, se lavó con MTBE y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 698 mg (93 % de pureza, 41 % d. t.) del compuesto del título.
- LC–MS (Método 4): R_t = 0,40 min; MS (ESIpos): m/z = 186 $[M-HCl]^+$.

Ejemplo 61A

Clorhidrato sulfato de *diamix*-3-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]piperidina

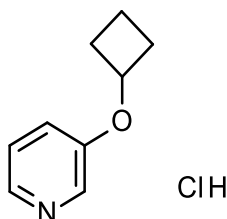


Bajo argón se disolvió clorhidrato de *rac*-3-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]piridina (698 mg, 93 % de pureza, 2,93 mmol) en 35 ml de etanol. Se añadieron ácido sulfúrico (168 µl, 3,15 mmol) y óxido de platino (IV) (179 mg, 0,79 mmol) y la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 761 mg (74 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 5): MS (ESIpos): $m/z = 192 [M-HCl-H_2SO_4]^+$.

Ejemplo 62A

10 Clorhidrato de 3-(ciclobutiloxi)piridina

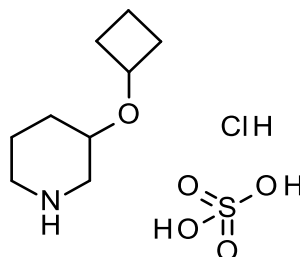


A una solución de piridin-3-ol (2,00 g, 21,0 mmol) en 70 ml de THF se añadió trifenilfosfina (7,17 g, 27,3 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió diisopropilazodicarboxilato (3,9 ml, 27 mmol) y la preparación se agitó durante 5 min a 0 °C. Después de este tiempo, se vertió gota a gota una solución de ciclobutanol (2,1 ml, 27 mmol) en 10 ml de THF a la mezcla. A continuación, se retiró el baño de hielo y la preparación se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo oleoso se agitó durante 30 min con 150 ml de ciclohexano. El sólido se filtró y el filtrado se concentró en un residuo. El residuo se disolvió en 100 ml de MTBE y se mezcló con 5 ml de ácido clorhídrico (4 N en 1,4-dioxano). El sólido precipitado se filtró por succión, se lavó con MTBE y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,02 g (51 % de pureza, 26 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): $R_t = 1,34$ min; MS (ESIpos): $m/z = 150$ $[M-HCl]^+$.

Ejemplo 63A

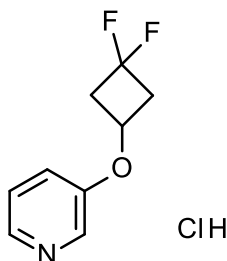
Clorhidrato sulfato de *rac*-3-(ciclobutiloxi)piperidina



- 5 Bajo argón se disolvió clorhidrato de 3-(ciclobutiloxi)piridina (2,0 g, 51 % de pureza, 5,51 mmol) en 95 ml de etanol. El ácido sulfúrico (550 μ l, 10 mmol) y óxido de platino (IV) (612 mg, 2,6 mmol) se añadieron y la mezcla se hidrogenó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,52 g (157 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 LC/MS (Método 4): MS (ESIpos): $m/z = 156$ $[M-HCl-H_2SO_4]^+$.

Ejemplo 64A

Clorhidrato de 3-[(3,3-difluorociclobutil)oxi]piridina



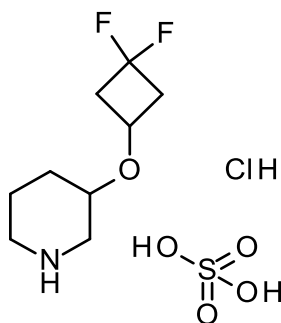
- 15 A una solución de piridin-3-ol (677 mg, 7,12 mmol) en 25 ml de THF se añadió trifenilfosfina (2,43 g, 9,25 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió diisopropilazodicarboxilato (1,3 ml, 9,3 mmol) y la preparación se agitó durante 5 min a 0 °C. Después de este tiempo, se vertió gota a gota una solución de 3,3-difluorociclobutanol (1,00 g, 9,25 mmol) en 5 ml de THF a la mezcla. A continuación, se retiró el baño de hielo y la preparación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agitó durante 5 h a 80 °C antes de extraer la
- 20 mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo oleoso se agitó durante 30 min con 150 ml de ciclohexano. El sólido precipitado se filtró y el filtrado se concentró en un residuo.

El residuo se disolvió en 100 ml de MTBE y se mezcló con 5 ml de ácido clorhídrico (4 N en 1,4-dioxano). El sólido precipitado se filtró por succión, se lavó con MTBE y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 289 mg (94 % de pureza, 17 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): $R_t = 1,01$ min; MS (ESIpos): $m/z = 186$ $[M-HCl]^+$.

5 **Ejemplo 65A**

Clorhidrato sulfato de *rac*-3-[(3,3-difluorociclobutil)oxi]piperidina

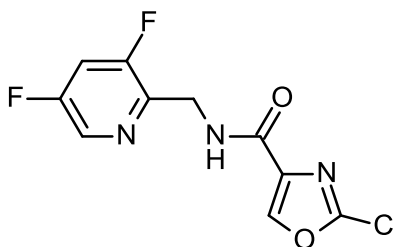


Bajo argón se disolvió clorhidrato de 3-[(3,3-difluorociclobutil)oxi]piridina (298 mg, 1,34 mmol) en 12 ml de etanol. El ácido sulfúrico (72 μ l, 1,3 mmol) y óxido de platino (IV) (76,3 mg, 336 μ mol) se añadieron y la mezcla se hidrogenó durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 297 mg (68 % d. t.) del compuesto del título.

LC/MS (Método 4): MS (ESIpos): $m/z = 192$ $[M-HCl-H_2SO_4]^+$.

Ejemplo 66A

15 2-cloro-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida



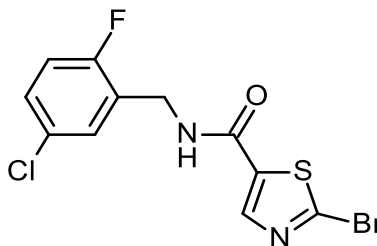
A una solución a partir de ácido 2-bromo-1,3-oxazol-4-carboxílico (250 mg, 1,30 mmol) y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (283 mg, 1,30 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (680 μ l, 3,9 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (1,0 ml, al 50% en acetato de etilo, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche

a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se colocó en Isolute® y la mezcla se purificó por medio de cromatografía en columna (biotage® Isolera One; columna: Snap Ultra 10 g; Ci/EE–gradiente: 8 % de AE – 66 % de AE; flujo 36 ml/min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 193 mg (46 % d. t., 84% de pureza) del compuesto del título que se siguió haciendo reaccionar sin ulterior purificación.

LC–MS (Método 1): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 274 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 67A**

2-bromo-*N*-(5-cloro-2-fluorobencil)-1,3-tiazol-5-carboxamida

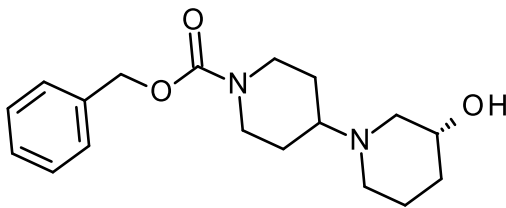


A una solución a partir de ácido 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxílico (250 mg, 1,20 mmol) y 1-(5-cloro-2-fluorofenil)metanamina (192 mg, 1,20 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se añadieron N,N-diisopropiletilamina (630 µl, 3,6 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (930 µl, al 50% en acetato de etilo, 1,6 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se colocó en Isolute® y la mezcla se purificó por medio de cromatografía en columna (biotage® Isolera One; columna: Snap Ultra 10 g; Ci/EE–gradiente: 8 % de AE – 66 % de AE; flujo 36 ml/min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 106 mg (96 % de pureza, 24 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 1,85 min; MS (ESIpos): m/z = 348 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 68A**

(3R)-3-hidroxi[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo

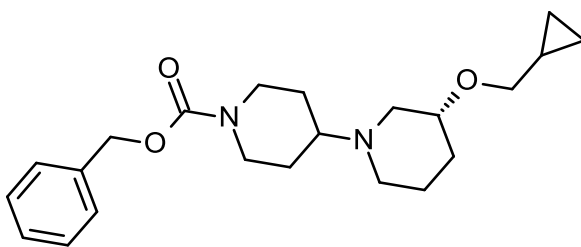


A una solución a partir de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,00 g, 8,57 mmol), clorhidrato de (3R)-piperidin-3-ol (2,36 g, 17,1 mmol) en 100 ml de diclorometano se añadieron trietilamina (3,0 ml, 21 mmol) y ácido acético (740 µl, 13 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (2,18 g, 10,3 mmol) a la preparación y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se colocó en Isolute® y la mezcla se purificó por medio de cromatografía en columna (biotage® Isolera One; columna: Snap Ultra 50 g; gradiente de DCM/MeOH: 2 % de MeOH – 20 % de MeOH; flujo 100 ml/min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,79 g (100 % de pureza, 66 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 319 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 69A**

(3R)-3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo



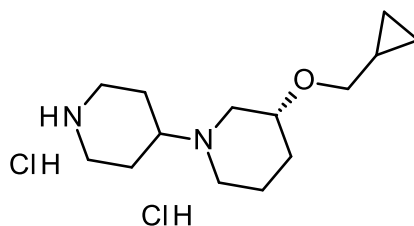
Bajo argón se dispuso (3R)-3-hidroxi[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (1,79 g, 5,62 mmol) en 40 ml de THF y la mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadió hidruro de sodio (337 mg, 60 % de pureza, 8,43 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (bromometil)ciclopropano (820 µl, 8,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadieron (bromometil)ciclopropano (820 µl, 8,4 mmol) e hidruro de sodio (337 mg, 60 % de pureza, 8,43 mmol) a la mezcla y se agitó durante otras 24 h a 60 °C. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl y

se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El producto se purificó por medio de HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: Phenomenex Kinetex C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm. Eluyente A : agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C : ácido fórmico al 2% en agua, eluyente D : acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 63 ml, eluyente B 0 a 2 min 7 ml, eluyente A 2 a 10 min de 63 ml a 39 ml y eluyente B de 7 ml a 31 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 100,0 mg (100 % de pureza, 4,8 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 373 [M+H]⁺.

Ejemplo 70A

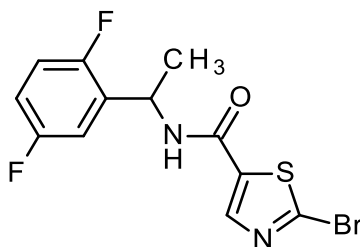
Diclorhidrato de (3R)–3–(ciclopropilmetoxi)–1,4'–bipiperidina



(3R)–3–(ciclopropilmetoxi)[1,4'–bipiperidin]–1'–carboxilato de bencilo (100 mg, 268 µmol) se dispuso en 7,5 ml de THF y se mezcló bajo argón con paladio (32,1 mg, 10% en carbón activado). A continuación, la mezcla se hidrogenó durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre kieselguhr y se lavó con THF. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico en éter dietílico (200 µl, 2,0 M, 400 µmol) y se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se agitó con diclorometano, se concentró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 66 mg de una mezcla, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

Ejemplo 71A

rac–2–bromo–*N*–[1–(2,5–difluorofenil)etil]–1,3–tiazol–5–carboxamida

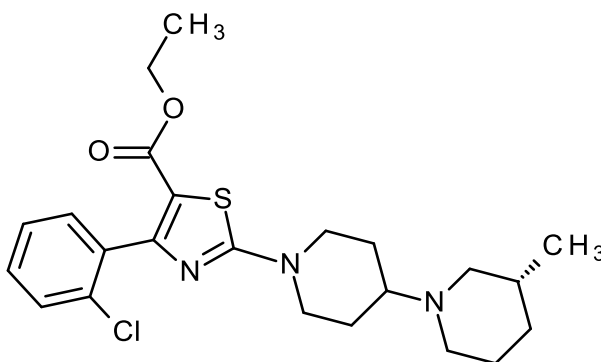


A una solución a partir de ácido 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxílico (250 mg, 1,20 mmol) y *rac*-1-(2,5-difluorofenil)etanamina (189 mg, 1,20 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (630 µl, 3,6 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (930 µl, al 50% en acetato de etilo, 1,6 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se colocó en Isolute® y la mezcla se purificó por medio de cromatografía en columna (biotage® Isolera One; columna: Snap Ultra 10 g; Ci/EE-gradiente: 8 % de AE – 66 % de AE; flujo 36 ml/min). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 148 mg (100 % de pureza, 35 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): *R*_t = 1,81 min; MS (ESIpos): *m/z* = 346 [M+H]⁺.

Ejemplo 72A

4-(2-clorofenil)-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

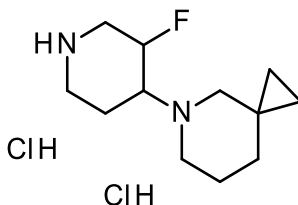


2-bromo-4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (150 mg, 433 µmol) y diclorhidrato de (3*R*)-3-metil-1,4'-bipiperidina (166 mg, 649 µmol) se combinaron y se agitaron durante 30 min a 120 °C en solución de carbonato de sodio (870 µl, 2,0 M, 1,7 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 199 mg (95 % de pureza, 98 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,34$ min; MS (ESIpos): $m/z = 449$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 82A

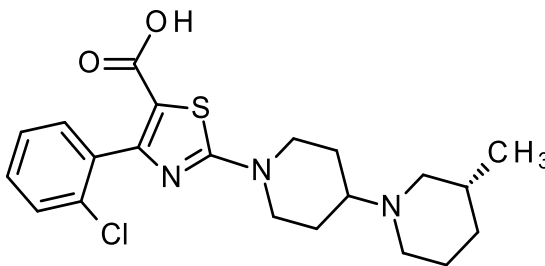
Diclorhidrato de *diamix*-5-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-azaespiro[2,5]octano



- 5 A una solución de *diamix*-ter-butil-4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato (179 mg, 573 μ mol) en 8 ml de diclorometano se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (720 μ l, 4,0 M, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 162 mg de una mezcla que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y
- 10 control analítico.

Ejemplo 73A

Ácido 4-(2-clorofenil)-2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico

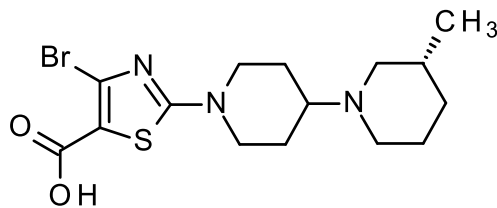


- 4-(2-clorofenil)-2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (199 mg, 444 μ mol) se disolvió en 10 ml de THF. Se añadió lejía de sosa (4 ml, 2,0 M, 8 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. El THF se separó en el evaporador rotativo y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico. El sólido precipitado se filtró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 160 mg (98 % de pureza, 84 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,97$ min; MS (ESIpos): $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 74A

Ácido 4-bromo-2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico

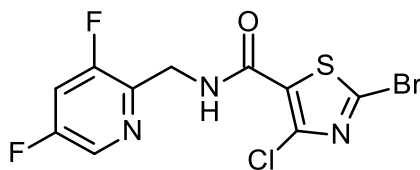


Ácido 2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxílico (150 mg, 523 μ mol) y diclorhidrato de (3R)-3-metil-1,4'-bipiperidina (133 mg, 523 μ mol) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en solución de carbonato de sodio (1,0 ml, 2,0 M, 2,1 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se
 5 concentró hasta sequedad y se agitó con DCM/MeOH 5:1. Las sales allí insolubles se filtraron por succión. El filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 240 mg (100 % de pureza, 118 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 388 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75A

10 2-bromo-4-cloro-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida

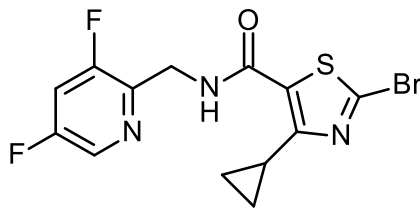


A una solución a partir de ácido 2-bromo-4-cloro-1,3-tiazol-5-carboxílico (250 mg, 1,03 mmol) y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (291 mg, 1,34 mmol) en 14 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (720 μ l, 4,1 mmol) y anhídrido de ácido
 15 propilfosfónico (800 μ l, al 50% en acetato de etilo, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , agua y solución saturada de NaCl . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 250 mg (95 % de pureza, 62 % d. t.) del compuesto del título.

20 LC-MS (Método 1): R_t = 1,79 min; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76A

2-bromo-4-ciclopropil-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida

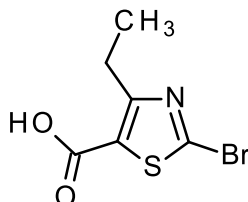


A una solución a partir de ácido 2-bromo-4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-carboxílico (200 mg, 806 μmol) y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (227 mg, 1,05 mmol) en 11 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (560 μl , 3,2 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (620 μl , al 50% en acetato de etilo, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , agua y solución saturada de NaCl . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 239 mg (78 % de pureza, 62 % d. t.) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método 1): $R_t = 1,87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 373$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 77A

Ácido 2-bromo-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico

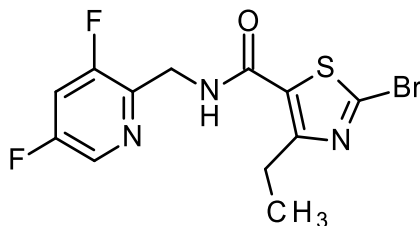


2-bromo-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (150 mg, 600 μmol) se disolvió en 3 ml de THF. Se añadió lejía de sosa (3 ml, 2,0 M, 6 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El THF se separó en el evaporador rotativo y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 2 N. El sólido precipitado se filtró y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 100 mg (98 % de pureza, 69 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,30$ min; MS (ESIpos): $m/z = 235$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 78A

2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxamida

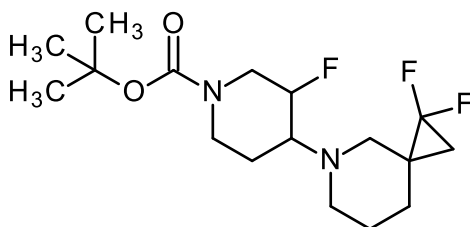


A una solución a partir de ácido 2-bromo-4-etil-1,3-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 424 μ mol) y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (120 mg, 550 μ mol) en 5,7 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (300 μ l, 1,7 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (330 μ l, al 50% en acetato de etilo, 550 μ mol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 150 mg (95 % de pureza, 93 % d. t.) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 364 [M+H]⁺.

Ejemplo 79A

diamix-ter-butil-4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato



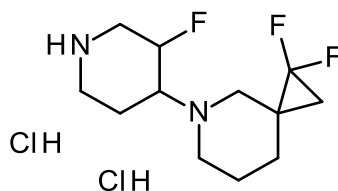
A una solución de clorhidrato de *rac*-1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octano (600 mg, 3,27 mmol) en 15 ml 1,2-dicloroetano se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (570 μ l, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min antes de añadir *rac*-ter-butil-3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato (355 mg, 1,63 mmol) y ácido acético (140 μ l, 2,5 mmol) a la mezcla. A continuación, se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 h se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (416 mg, 1,96 mmol) a la preparación y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: Phenomenex Kinetex C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200-400

nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 70 ml, eluyente B 0 a 2 min 0 ml, eluyente A 2 a 10 min de 70 ml a 55 ml y eluyente B de 0 ml a 15 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 264 mg (100 % de pureza, 46 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): $R_t = 0,56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 349$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 80A

Diclorhidrato de *diamix*-1,1-difluoro-5-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-azaespiro[2,5]octano



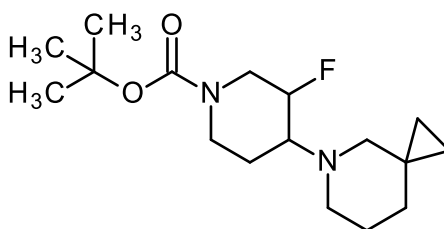
10

A una solución de *diamix*-ter-butil-4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato (264 mg, 760 μ mol) en 10 ml de diclorometano se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (950 μ l, 4,0 M, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 246 mg de una mezcla que se hizo reaccionar sin ulterior purificación y control analítico.

15

Ejemplo 81A

diamix-ter-butil-4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato



A una solución de clorhidrato de 5-azaespiro[2,5]octano (350 mg, 2,37 mmol) en 10 ml 1,2-dicloroetano se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (410 μ l, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min antes de añadir *rac*-ter-butil-3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato (257 mg, 1,19 mmol) y ácido acético (100 μ l, 1,8 mmol) a la mezcla. A continuación, se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 h se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (416 mg, 1,96 mmol) a la preparación y la

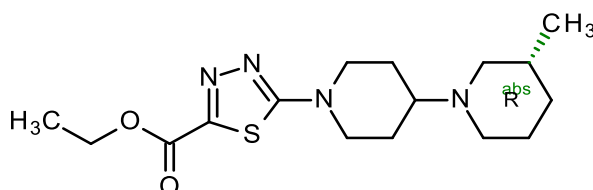
20

mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: Phenomenex Kinetex C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 70 ml, eluyente B 0 a 2 min 0 ml, eluyente A 2 a 10 min de 70 ml a 55 ml y eluyente B de 0 ml a 15 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 179 mg (100 % de pureza, 48 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 4): R_t = 0,53 min; MS (ESIpos): m/z = 313 [M+H]⁺.

Ejemplo 82A

5–[(3R)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–1,3,4–tiadiazol–2–carboxilato de etilo



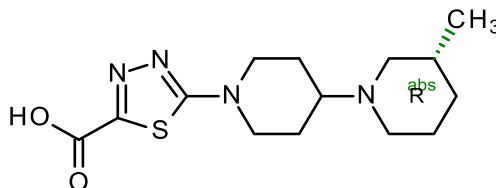
1 g (4,22 mmol) de 5–bromo–1,3,4–tiadiazol–2–carboxilato de etilo, 1,077 g (4,22 mmol) de diclorhidrato de 1–(3,5–difluoropiridin–2–il)metanamina, en 25 ml de acetonitrilo se mezclaron con 3,67 ml (21,09 mmol) de *N,N*–diisopropiletilamina y se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Después de enfriar la mezcla de reacción, la solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Una vez finalizada la separación de la fase orgánica se filtró la solución orgánica obtenida a través de filtros repelentes de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró al vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 1,29 g (3,81 mmol, 90% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido rojo.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO–*d*₆, δ/ppm): 0,77–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,34–1,46 (m, ¹H), 1,48–1,67 (m, 5H), 1,72–1,85 (m, 3H), 2,06 (br. t, ¹H), 2,48–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,74 (br. t, 2H), 3,24 (td, 2H), 3,98 (br. d, 2H), 4,34 (q, 2H).

LC–MS (Método 1): R_t = 0,82 min; m/z = 339 (M+H)⁺.

Ejemplo 83A

Ácido 5-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico



1,52 g (4,49 mmol) de 5-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo se mezclaron en 8 ml de THF con 538 mg (22,45 mmol) de hidróxido de litio y luego se añadieron a la solución de reacción 5 ml de agua. A continuación, la solución de reacción se agitó durante varias horas a temperatura ambiente. Después de la reacción completa, la solución de reacción se reguló con 1 N de HCl a pH 7 y en el evaporador rotativo se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 2,95 g de un aceite de color ámbar, que se purificó por medio de cromatografía en columna.

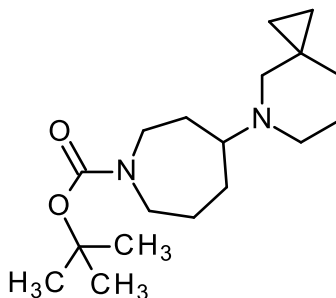
Condiciones: la separación se llevó a cabo en cada caso aproximadamente en porciones de 1 g. Columna RP Chromatorex C₁₈, 10 µm; 125x30 mm, acetonitrilo/agua 10/90 → gradiente sobre 38 min → acetonitrilo/agua 90/10, flujo 75 ml/min.

Luego las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron hasta sequedad y se secaron. Se obtuvieron 487 mg (1,57 mmol, 35% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido blanco.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,39 min; m/z = 311 (M+H)⁺.

Ejemplo 84A

rac-ter-butil-4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)azepan-1-carboxilato



20

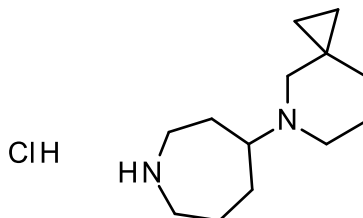
Clorhidrato de 5-azaespiro[2,5]octano (346 mg, 2,34 mmol) se dispusieron en 7 ml de 1,2-dicloroetano, se mezclaron con N,N-diisopropiletilamina (410 µl, 2,3 mmol) y se agitaron durante

5 min antes de añadir 4-oxoazepan-1-carboxilato de ter-butilo (250 mg, 1,17 mmol) y ácido acético (100 µl, 1,8 mmol). A continuación, se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (298 mg, 1,41 mmol) a la preparación y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: Phenomenex Kinetex C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm eluyente A : agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C : ácido fórmico al 2% en agua, eluyente D : acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa). Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 70 ml, eluyente B 0 a 2 min 0 ml, eluyente A 2 a 10 min de 70 ml a 0 ml y eluyente B de 0 ml a 70 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Después de separar el disolvente, se obtuvieron 140 mg (39 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): MS (ESIpos): m/z = 309 [M+H]⁺.

Ejemplo 85A

Clorhidrato de rac-5-(azepan-4-il)-5-azaespiro[2,5]octano

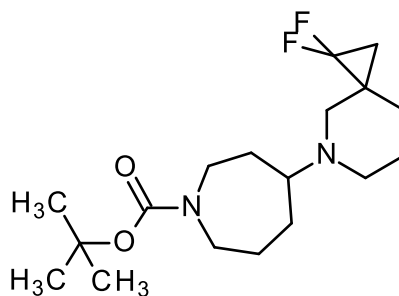


20 *rac-ter-butil-4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)azepan-1-carboxilato* (140 mg, 454 µmol) se disolvió en 4 ml de diclorometano, se mezcló con HCl en dioxano (570 µl, 4,0 M, 2,3 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 139 mg (125 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): MS (ESIpos): m/z = 208 [M-HCl]⁺.

Ejemplo 86A

diamix-ter-butil-4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)azepan-1-carboxilato

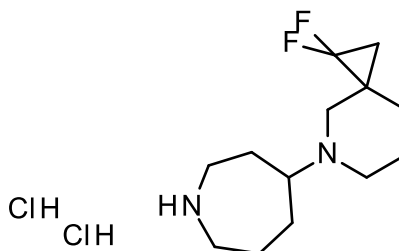


5 *rac*-1,1-difluoro-clorhidrato de 5-azaespiro[2,5]octano (500 mg, 2,72 mmol) se dispuso en 10 ml de 1,2-dicloroetano, se mezcló con N,N-diisopropiletilamina (470 µl, 2,7 mmol) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente antes de añadir 4-oxoazepan-1-carboxilato de ter-butilo (290 mg, 1,36 mmol) y ácido acético (120 µl, 2,0 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (346 mg, 1,63 mmol) a la preparación y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo
 10 se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 70 ml, eluyente B 0 a 2 min 0 ml, eluyente A 2 a 10 min
 15 de 70 ml a 0 ml y eluyente B de 0 ml a 70 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 292 mg (62 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): MS (ESIpos): m/z = 345 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 87A**

Diclorhidrato de *diamix*-5-(azepan-4-il)-1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octano

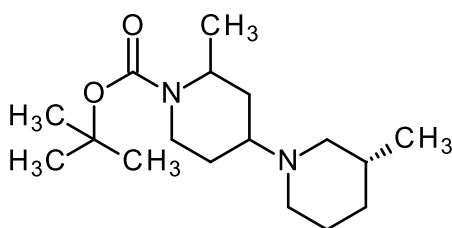


- A una solución de *diamix-ter-butil-4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)azepan-1-carboxilato* (292 mg, 848 µmol) en 8 ml de diclorometano se añadió HCl en dioxano (1,1 ml, 4,0 M, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo y el residuo se secó a alto vacío. Se
- 5 obtuvieron 194 mg (72 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): MS (ESIpos): $m/z = 245 [M-2HCl]^+$.

Ejemplo 88A

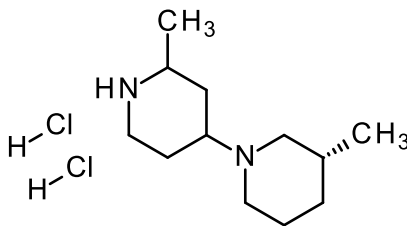
diamix-ter-butil-(3R)-2',3-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato



- 10 Clorhidrato de (3R)-3-metilpiperidina (318 mg, 2,34 mmol) se dispuso en 5,8 ml de 1,2-dicloroetano, se mezcló con N,N-diisopropiletilamina (410 µl, 2,3 mmol) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente antes de añadir *rac-ter-butil-2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato* (250 mg, 1,17 mmol) y ácido acético (100 µl, 1,8 mmol). A continuación, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Ahora se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (298 mg, 1,41 mmol) a la
- 15 preparación y la mezcla se agitó durante otras 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo (340 mg) se hizo reaccionar más sin control analítico.

Ejemplo 89A

- 20 Diclorhidrato de *diamix-(3R)-2',3-dimetil-1,4'-bipiperidina*

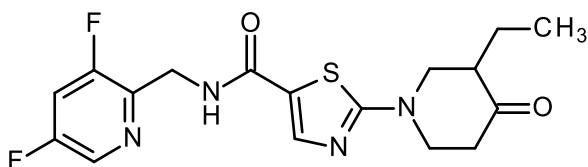


diamix-ter-butil-(3R)-2',3-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (340 mg, 1,15 mmol) de se disolvió en 16 ml de diclorometano, se mezcló con HCl en dioxano (1,4 ml, 4,0 M, 5,7 mmol) y se

agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío. El residuo (290 mg) se hizo reaccionar más sin control analítico.

Ejemplo 90A

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etil-4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



5

1 g (2,99 mmol) de 2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida se vertieron en 40 ml de agua y se mezclaron con 1,9 g (17,96 mmol) de carbonato de sodio. A continuación, se dosificaron a la solución de reacción 538 mg (3,29 mmol) de clorhidrato de 3-etilpiperidin-4-ona que a continuación se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó por medio de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separó y se filtró a través de un filtro repelente de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm). El filtrado obtenido luego se concentraron en el evaporador rotativo y se secaron al vacío. Se obtuvieron 1,1 g (2,89 mmol, 97% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido amorfo, que se separó sin ulterior purificación en los enantiómeros por medio de HPLC preparativa quiral.

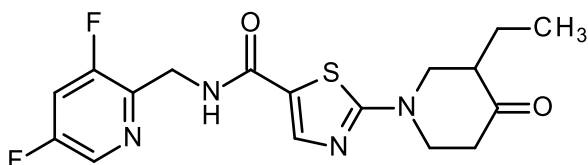
10

15

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,42$ min; $m/z = 381$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 91A y Ejemplo 92A

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etil-4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1 y 2)



20

1,1 g (2,89 mmol) de la *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etil-4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida racémica se separaron por HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm (SFC); medio de elución: CO₂/2-propanol 55:45; presión: 90 bar; flujo: 95 g/min; detección UV: 210 nm; temperatura: 40 °C]:

25

Ejemplo 91A (Enantiómero 1):

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etil-4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

Rendimiento: 487 mg

R_t = 4,02 min; pureza química del >99%; >97% ee

- 5 [columna: Chiraltek AY-3, 3 μ m, 100 mm x 4,6 mm; medio de elución: CO₂/etanol) 90:10; flujo: 3 ml/min; presión: 130 bar; temperatura: 40 °C; detección UV: 210 nm].

LC-MS (Método 1): R_t = 1,41 min; m/z = 381 (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 0,89 (t, 3H), 1,25–1,33 (m, ¹H), 1,65–1,75 (m, ¹H), 2,41–2,48 (1, 2H), 2,48–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,56–2,63 (m, ¹H), 3,36 (dd, ¹H), 3,60–3,67 (m, ¹H), 3,96–4,04 (m, ¹H), 4,05–4,11 (m, ¹H), 4,55 (br. d, 2H), 7,87–7,94 (m, 2H), 7,93 8,47 (d, ¹H), 8,76 (t, ¹H).

$[\alpha]_D^{20}$ = –14,69° (c = 0,440, metanol).

Ejemplo 92A (Enantiómero 2):

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etil-4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

- 15 Rendimiento: 476 mg

R_t = 5,98 min; pureza química del >99%; >97% ee

[columna: Chiraltek AY-3, 3 μ m, 100 mm x 4,6 mm; medio de elución: CO₂/etanol) 90:10; flujo: 3 ml/min; presión: 130 bar; temperatura: 40 °C; detección UV: 210 nm].

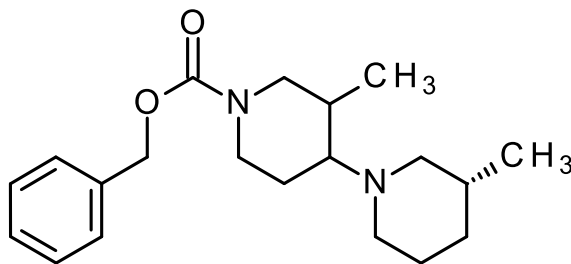
LC-MS (Método 1): R_t = 1,41 min; m/z = 381 (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 0,89 (t, 3H), 1,25–1,33 (m, ¹H), 1,65–1,75 (m, ¹H), 2,42–2,48 (1, 2H), 2,48–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,55–2,63 (m, ¹H), 3,36 (dd, ¹H), 3,60–3,67 (m, ¹H), 3,96–4,03 (m, ¹H), 4,04–4,11 (m, ¹H), 4,55 (br. d, 2H), 7,87–7,94 (m, 2H), 7,93 8,47 (d, ¹H), 8,76 (t, ¹H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +11,64° (c = 0,435, metanol).

25 **Ejemplo 93A**

diamix-cis-bencil-(3R)-3,3'-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato



Clorhidrato de (3R)-3-metilpiperidina (1000 mg, 4,04 mmol) se dispuso en 25 ml de diclorometano, se mezcló con *N,N*-diisopropiletilamina (1,41 ml, 8,1 mmol) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente antes de añadir *rac*-bencil-3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato
 5 (1,1 g, 8,1 mmol) y ácido acético (0,35 ml, 6,1 mmol). Ahora se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (1,03 g, 4,85 mmol) a la preparación y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla 18 ml de
 10 acetonitrilo + MeOH y se purificó por HPLC preparativa.

Método: Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm.

Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 1% en agua; flujo total: 80 ml/min, 40 °C, longitud de onda 210 nm.

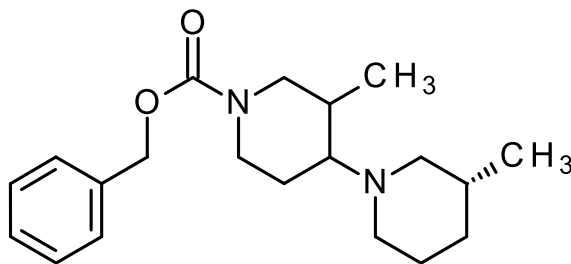
Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 4 min 25%, eluyente B 0 a 4 min 70%, eluyente C 0 a 4 min 5%.
 15 Eluyente A 4 a 4,71 min 0%, eluyente B 4 a 4,71 min 95%, eluyente C 4 a 4,71 min 5%. Eluyente A 4,71 a 4,78 min 25%, eluyente B 4,71 a 4,78 min 70%, eluyente C 4,71 a 4,78 min 5%.

Después de separar el disolvente, se obtuvieron 716 mg (2,13 mmol, pureza del 98 %, 53 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,76 (d, 3H), 0,79–0,90 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)),
 20 1,22–1,33 (m, ¹H), 1,33–1,44 (m, ¹H), 1,44–1,55 (m, 2H), 1,55–1,66 (m, 2H), 1,66–1,78 (m, 2H), 1,98–2,16 (m, 2H), 2,60–2,96 (m, 4H), 3,88 (br. d, ¹H), 4,07 (br. d, ¹H), 5,06 (s, 2H), 7,27–7,41 (m, 5H).

Ejemplo 94A y Ejemplo 95A

cis-bencil-(3R)-3,3'-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato (diastereómero 1 y 2)



716 mg (2,17 mmol) de la mezcla diastereomérica de *diamix-cis*-bencil-(3R)-3,3'-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato se separaron por HPLC preparativa en fase quiral en los diastereómeros cis 1 y 2 [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; medio de elución: n-heptano/(etanol + 0,2 % de dietilamina) 95:5; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]:

Ejemplo 94A (cis diastereómero 1):

cis-bencil-(3R)-3,3'-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato

Rendimiento: 287 mg

10 R_t = 7,44 min; pureza química del >99%; >99% de [columna: Chiralpak AY-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; medio de elución: n-heptano/(etanol + 0,2 % de dietilamina) 95:5; flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; m/z = 331 (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,76 (d, 3H), 0,79–0,90 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,22–1,33 (m, ¹H), 1,33–1,44 (m, ¹H), 1,44–1,55 (m, 2H), 1,55–1,66 (m, 2H), 1,66–1,78 (m, 2H), 1,98–2,16 (m, 2H), 2,60–2,96 (m, 4H), 3,88 (br. d, ¹H), 4,07 (br. d, ¹H), 5,06 (s, 2H), 7,27–7,41 (m, 5H).

Ejemplo 95A (cis diastereómero 2):

cis-bencil-(3R)-3,3'-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato

20 Rendimiento: 135 mg

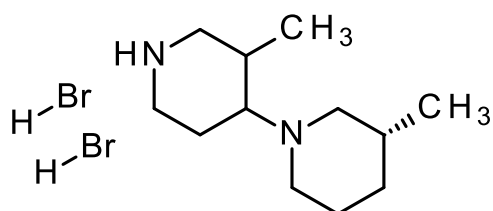
R_t = 8,06 min; pureza química del >99%; >99% de [columna: Chiralpak AY-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; medio de elución: n-heptano/(etanol + 0,2 % de dietilamina) 95:5; flujo: 1 ml/min;; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; m/z = 331 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,76 (d, 3H), 0,79–0,89 (m, 4H, aquí a 0,83 (d, 3H)), 1,22–1,32 (m, ¹H), 1,33–1,43 (m, ¹H), 1,46–1,55 (m, 2H), 1,55–1,67 (m, 2H), 1,67–1,76 (m, 2H), 2,00–2,15 (m, 2H), 2,62–2,99 (m, 4H), 3,88 (br. d, ¹H), 4,07 (br. d, ¹H), 5,06 (s, 2H), 7,27–7,40 (m, 5H).

5 **Ejemplo 96A**

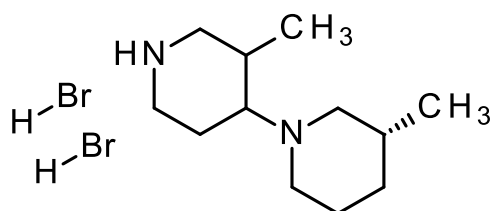
Dibromhidrato de *Cis*–(3*R*)–3,3'–dimetil–1,4'–bipiperidina (diastereómero 1)



280 mg (0,85 mmol) de *cis*–bencil–(3*R*)–3,3'–dimetil[1,4'–bipiperidin]–1'–carboxilato (diastereómero 1; Ejemplo 94A) se disolvió bajo enfriamiento con hielo en 5 ml de una mezcla de HBr/ácido acético glacial y se agitó durante 15 min a 0 °C. A continuación, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con éter dietílico y el precipitado producido se filtró por succión, se lavó varias veces con éter dietílico y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 260 mg (0,73 mmol, 86% d t.) del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior control analítico.

15 **Ejemplo 97A**

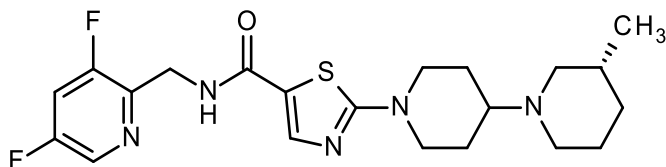
Dibromhidrato de *Cis*–(3*R*)–3,3'–dimetil–1,4'–bipiperidina (diastereómero 2)



130 mg (0,39 mmol) de *cis*–bencil–(3*R*)–3,3'–dimetil[1,4'–bipiperidin]–1'–carboxilato (diastereómero 2; Ejemplo 95A) se disolvió bajo enfriamiento con hielo en 3 ml de una mezcla de HBr/ácido acético glacial gelöst y se agitó durante 15 min a 0 °C. A continuación, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con éter dietílico y el precipitado producido se filtró por succión, se lavó varias veces con éter dietílico y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 124 mg (0,35 mmol, 88% d t.) del compuesto del título, que se hizo reaccionar sin ulterior control analítico.

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



5

- 13 g (38,91 mmol) de 2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, 8,51 g (38,91 mmol) de clorhidrato de (3*R*)-3-metil-1,4'-bipiperidina (1:1) (WO2015091420 Ejemplo 1A; Número de registro CAS 1799475-27-6) y 20,62 g (194,53 mmol) de carbonato de sodio en 200 ml de agua se calentaron a 120 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura.
- 10 Después de enfriar la mezcla de reacción, la solución se mezcló con acetato de etilo y se agitó. La fase orgánica separada luego se filtró a través de un filtro repelente de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró en el evaporador rotativo al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se extrajo en acetonitrilo, se calentó hasta 80 °C y se enfrió bajo agitación lentamente otra vez hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró por succión con
- 15 acetonitrilo, se lavó. A continuación, se extrajo el residuo otra vez en acetonitrilo y nuevamente se recrystalizó. Se obtuvieron 10,75 g (24,68 mmol, 63% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido de color beige claro. Las dos soluciones madre resultantes se combinaron y se concentraron en el evaporador rotativo hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice se siguió purificando (columna Isolera biotage SNAP-Ultra de 100 g; eluyente: diclorometano → gradiente sobre 20 SV (SV = volumen de columna) →
- 20 diclorometano/metanol 9:1). Las fracciones de producto obtenidas luego se purificaron, se concentraron en el evaporador rotativo y se recrystalaron en acetonitrilo. Se obtuvieron más 3,28 g (7,48 mmol, 19% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido de color beige claro.

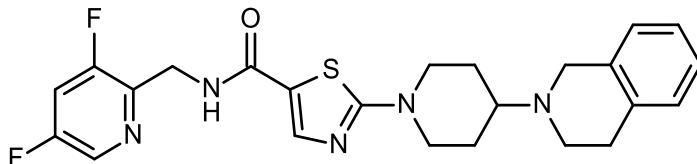
- RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,76–0,86 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H), 1,34–1,66 (m, 6H), 1,71–1,81 (m, 3H), 2,01–2,09 (m, ¹H), 2,44–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,77 (m, 2H), 3,04 (td, 2H), 3,93 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,88–7,95 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,71 (t, ¹H).
- 25

LC-MS (Método 4): *R*_t = 0,50 min; *m/z* = 436 (M+H)⁺.

[α]_D²⁰ = –8,06° (c = 0,430, metanol).

Ejemplo 2

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



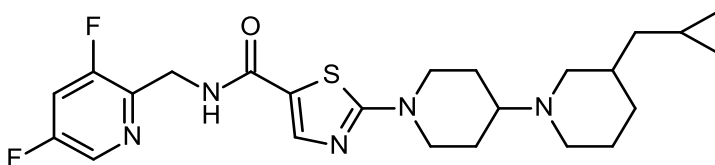
- 5 60 mg (0,18 mmol) de 2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, 51 mg (0,18 mmol) de diclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 95 mg (0,9 mmol) de carbonato de sodio en 1 ml de agua se calentaron en un recipiente cerrado a 160 °C y se agitó durante 30 min a esta temperatura. Después de enfriar la mezcla de reacción, la solución se mezcló con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica separada luego se filtró a
- 10 través de un filtro repelente de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró en el evaporador rotativo al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice se siguió purificando (columna Isolera biotage SNAP-Ultra de 10 g; eluyente: acetato de etilo → gradiente sobre 5 SV (SV = volumen de columna) → acetato de etilo/metanol 95:5). Las fracciones de producto obtenidas luego se
- 15 purificaron, en el evaporador rotativo se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 62,7 mg (0,13 mmol, 74% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido amarillo.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,55–1,65 (m, 2H), 1,86–1,94 (m, 2H), 2,67–2,73 (m, ¹H), 2,73–2,81 (m, 4H), 3,12 (br. t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,97 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,01–7,12 (m, 4H), 7,85 (s, ¹H), 7,93 (td, ¹H), 8,48 (d, ¹H), 8,76 (t, ¹H).

- 20 LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; m/z = 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

2-[3-(ciclopropilmetil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (racemato)



- 32 mg (0,10 mmol) de 2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida, 22 mg (0,10 mmol) de 3-(ciclopropilmetil)-1,4'-bipiperidina (racemato) y 31 mg (0,29 mmol) de carbonato de sodio en 1 ml de agua se calentaron en un recipiente cerrado a 120 °C y se agitaron durante 30 min a esta temperatura. Después de enfriar la mezcla de reacción, la solución se extrajo con diclorometano. La fase orgánica separada luego se filtró a través de un filtro repelente de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se filtró y se concentró en el evaporador rotativo al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por medio del siguiente método.

Método 7: Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm

- Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C : amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa)

Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

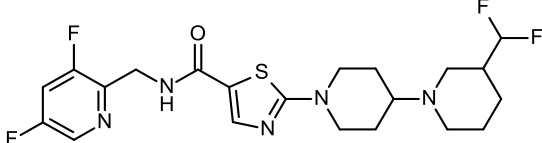
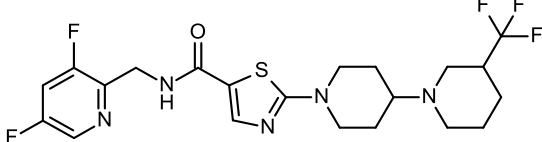
- Se obtuvieron 40,8 mg (0,09 mmol, 88% d. t.) del compuesto meta en forma de liofilizado blanco.

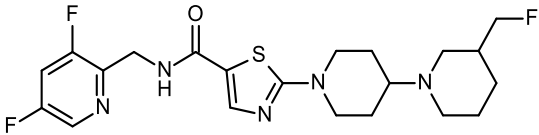
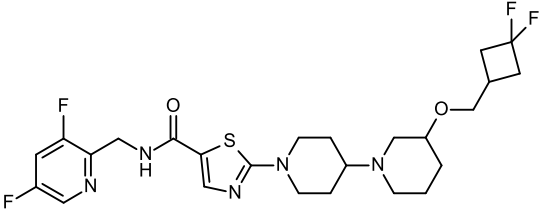
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): –0,07–0,03 (m, 2H), 0,34–0,43 (m, 2H), 0,60–0,73 (m, ¹H), 0,80–0,94 (m, ¹H), 0,99–1,14 (m, 2H), 1,32–1,65 (m, 5H), 1,68–1,91 (m, 4H), 2,02–2,14 (m, ¹H), 2,44–2,59 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,73 (br. d, ¹H), 2,83 (br. d, ¹H), 3,04 (br. t, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,52 (br. d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,87–7,96 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,71 (t, ¹H).

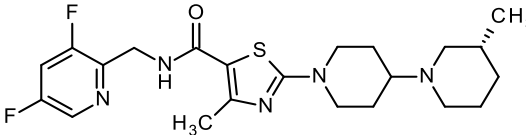
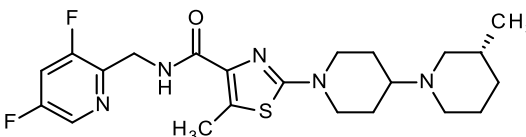
- LC–MS (Método 1): R_t = 1,13 min; m/z = 476 (M+H)⁺.

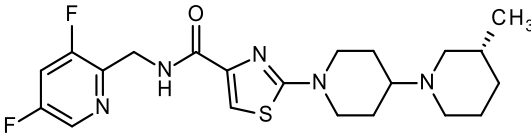
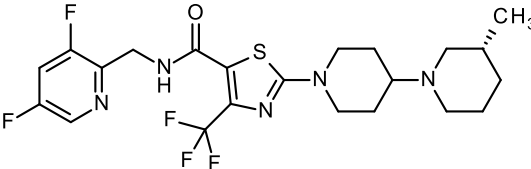
Análogamente a los Ejemplos 1 a 3, se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos **4 a 14** a partir de los eductos indicados en cada caso:

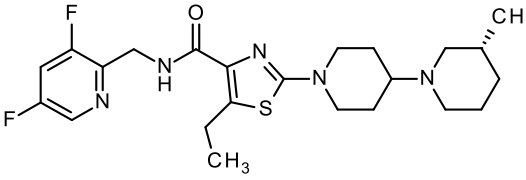
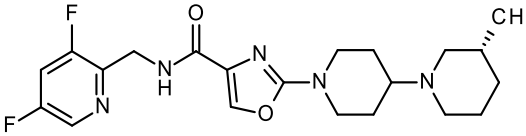
Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
---------	-------------------------------	------------------

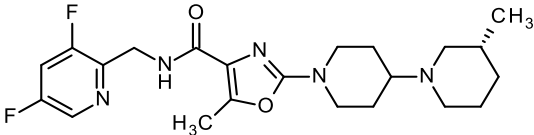
Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
4	2-[3-(difluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (<i>racemato</i>)  a partir de diclorhidrato de 2-bromo-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida y 3-(difluorometil)-1,4'-bipiperidina (<i>racemato</i>)	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,11–1,21 (m, ¹H), 1,37–1,53 (m, 3H), 1,62–1,72 (m, 2H), 1,73–1,81 (m, 2H), 1,88–1,98 (m, ¹H), 2,10–2,21 (m, 2H), 2,46–2,60 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,72 (br. d, ¹H), 2,79 (br. d, ¹H), 3,05 (td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 5,82–6,06 (m, ¹H), 7,84 (s, ¹H), 7,93 (td, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,75 (t, ¹H). LC-MS (Método 5): R_t = 1,51 min; m/z = 472 (M+H)⁺.
5	N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (<i>racemato</i>)  a partir de 2-bromo-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida y diclorhidrato de 3-(trifluorometil)-1,4'-bipiperidina (<i>racemato</i>)	RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,15–1,27 (m, ¹H), 1,38–1,56 (m, 3H), 1,65–1,73 (m, ¹H), 1,74–1,82 (m, 2H), 1,82–1,88 (m, ¹H), 2,06–2,20 (m, 2H), 2,32–2,44 (m, ¹H), 2,57–2,66 (m, ¹H), 2,81 (br. d, ¹H), 2,96 (br. d, ¹H), 3,00–3,10 (m, 2H), 3,95 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,88–7,95 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,71 (t, ¹H). LC-MS (Método 5): R_t = 1,63 min; m/z = 490 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
6	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(fluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (racemato)  a partir de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida y diclorhidrato de 3-(fluorometil)-1,4'-bipiperidina (racemato)	RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,95–1,07 (m, ¹H), 1,37–1,54 (m, 3H), 1,61 (br. d, 2H), 1,73–1,91 (m, 3H), 2,02 (t, ¹H), 2,15 (t, ¹H), 2,47–2,57 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,68–2,75 (m, ¹H), 2,80 (br. d, ¹H), 3,01–3,10 (m, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,21–4,29 (m, ¹H), 4,31–4,39 (m, ¹H), 4,53 (br. d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,88–7,94 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,71 (t, ¹H). LC-MS (Método 5): R_t = 1,48 min; m/z = 454 (M+H)⁺.
7	2-{3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (racemato)  a partir de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida y 3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-1,4'-bipiperidina (racemato)	RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,02–1,12 (m, ¹H), 1,30–1,40 (m, ¹H), 1,44–1,54 (m, 2H), 1,60–1,67 (m, ¹H), 1,73–1,80 (m, 2H), 1,87–1,93 (m, ¹H), 1,98 (br. t, ¹H), 2,06–2,14 (m, ¹H), 2,24–2,35 (m, 3H), 2,48–2,62 (m, 3H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,62–2,68 (m, ¹H), 2,95 (br. d, ¹H), 3,04 (br. t, 2H), 3,24–3,30 (m, ¹H), 3,41–3,50 (m, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,88–7,95 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,71 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; m/z = 542 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
8	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-4-metil-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida y (3<i>R</i>)-3-metil-1,4'-bipiperidina	RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,76–0,88 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,34–1,67 (m, 6H), 1,71–1,82 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,38 (s, 3H), 2,44–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,70–2,78 (m, 2H), 3,02 (br. t, 2H), 3,90 (br. d, 2H), 4,50 (br. d, 2H), 7,86–7,93 (m, ¹H), 8,01 (t, ¹H), 8,46 (d, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; m/z = 450 (M+H)⁺.
9	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida  a partir de diclorhidrato de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida y (3<i>R</i>)-3-metil-1,4'-bipiperidina	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,73–0,92 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,32–1,68 (m, 6H), 1,70–1,86 (m, 3H), 1,97–2,14 (m, ¹H), 2,38 (s, 3H), 2,44–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,82 (m, 2H), 3,03 (br. t, 2H), 3,90 (br. d, 2H), 4,50 (br. d, 2H), 7,86–7,95 (m, ¹H), 8,02 (br. t, ¹H), 8,46 (d, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; m/z = 450 (M+H)⁺.

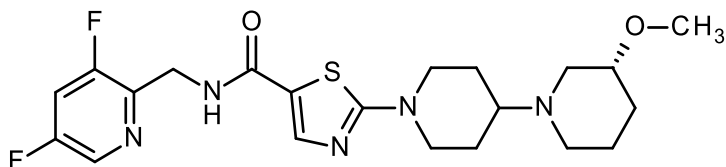
Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
10	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida  a partir de diclorhidrato de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida y (3<i>R</i>)-3-metil-1,4'-bipiperidina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,76–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,36–1,45 (m, ¹H), 1,46–1,55 (m, 3H), 1,56–1,67 (m, 2H), 1,73–1,84 (m, 3H), 2,06 (br. t, ¹H), 2,44–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,71–2,80 (m, 2H), 3,02 (td, 2H), 3,97 (br. d, 2H), 4,58 (d, 2H), 7,38 (s, ¹H), 7,89–7,95 (m, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,48 (t, ¹H). LC-MS (Método 4): R_t = 0,56 min; m/z = 436 (M+H)⁺.
11	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida y (3<i>R</i>)-3-metil-1,4'-bipiperidina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,77–0,86 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,34–1,45 (m, ¹H), 1,45–1,55 (m, 3H), 1,55–1,66 (m, 2H), 1,75 (t, ¹H), 1,80 (br. d, 2H), 2,05 (td, ¹H), 2,45–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,79 (m, 2H), 3,09 (td, 2H), 3,88 (br. d, 2H), 4,52 (br. d, 2H), 7,89–7,97 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,90 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min; m/z = 504 (M+H)⁺

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
12	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-5-etil-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida  a partir de diclorhidrato de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-5-etil-1,3-tiazol-4-carboxamida y (3<i>R</i>)-3-metil-1,4'-bipiperidina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,77–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,13 (t, 3H), 1,35–1,45 (m, ¹H), 1,45–1,56 (m, 3H), 1,56–1,67 (m, 2H), 1,71–1,80 (m, 3H), 2,06 (br. t, ¹H), 2,42–2,52 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,75 (br. t, 2H), 2,96 (td, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,91 (br. d, 2H), 4,56 (d, 2H), 7,88–7,95 (m, ¹H), 8,44 (t, ¹H), 8,46 (d, ¹H). LC-MS (Método 4): R_t = 0,68 min; m/z = 464 (M+H)⁺.
13	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida  a partir de diclorhidrato de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida y (3<i>R</i>)-3-metil-1,4'-bipiperidina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,76–0,88 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,33–1,67 (m, 6H), 1,71–1,82 (m, 3H), 2,01–2,10 (m, ¹H), 2,40–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,79 (m, 2H), 2,97 (br. t, 2H), 3,99 (br. d, 2H), 4,56 (d, 2H), 7,89–7,95 (m, ¹H), 8,02 (s, ¹H), 8,24 (t, ¹H), 8,47 (d, ¹H). LC-MS (Método 4): R_t = 0,52 min; m/z = 420 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
14	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida  a partir de diclorhidrato de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida y (3<i>R</i>)-3-metil-1,4'-bipiperidina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,77–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,35–1,67 (m, 6H), 1,76 (br. d, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,36–2,58 (m, 4H, parcialmente cubierto por DMSO, aquí a 2,50 (br. s, 3H)), 2,70–2,80 (m, 2H), 2,92 (br. t, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,54 (br. d, 2H), 7,91 (br. t, ¹H), 8,09 (br. t, ¹H), 8,47 (br. s, ¹H). LC-MS (Método 4): R_t = 0,57 min; m/z = 434 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



5

100 mg (0,28 mmol) de *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 65 mg (0,57 mmol) de (3*R*)-3-metoxipiperidina y 24 µl (0,43 mmol) de ácido acético glacial. A continuación, a la solución de reacción 72 mg (0,34 mmol) se añadió acetoxiborhidruro de sodio y a continuación se siguió agitando a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Una vez finalizada la separación de la fase orgánica se filtró la solución orgánica obtenida a través de filtros repelentes de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por medio del siguiente método.

15 Método 8:

Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm

Eluyente A: agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D : acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa)

Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 63 ml, eluyente B 0 a 2 min 7 ml, eluyente A 2 a 10 min de 63 ml a 39 ml y eluyente B de 7 ml a 31 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

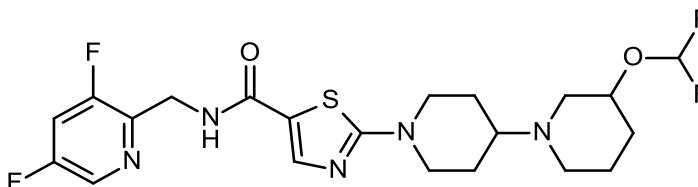
Se obtuvieron 62 mg (0,14 mmol, 48% d. t.) del compuesto meta en forma de liofilizado blanco.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,00–1,11 (m, ¹H), 1,30–1,40 (m, ¹H), 1,43–1,54 (m, 2H), 1,59–1,66 (m, ¹H), 1,77 (br. d, 2H), 1,86–1,93 (m, ¹H), 1,98 (t, ¹H), 2,11 (t, ¹H), 2,47–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,64 (br. d, ¹H), 2,94 (br. d, ¹H), 3,04 (br. t, 2H), 3,12–3,19 (m, ¹H), 3,23 (s, 3H), 3,94 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,91 (td, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,71 (t, ¹H).

LC–MS (Método 1): R_t = 0,83 min; m/z = 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

2–[3–(difluorometoxi)[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–N–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–1,3–tiazol–5–carboxamida (racemato)



100 mg (0,28 mmol) de N–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–2–(4–oxopiperidin–1–il)–1,3–tiazol–5–carboxamida se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 86 mg (0,57 mmol) de 3–(difluorometoxi)piperidina (racemato) y 24 µl (0,43 mmol) de ácido acético glacial. A continuación, a la solución de reacción 72 mg (0,34 mmol) se añadió acetoxiborhidruro de sodio y a continuación se siguió agitando a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Una vez finalizada la separación de la fase orgánica se filtró la solución orgánica obtenida a través de filtros repelentes de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por medio del siguiente método.

Método 9:

Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm

Eluyente A : agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C : amoníaco al 2% en agua, eluyente D : acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa)

- 5 Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

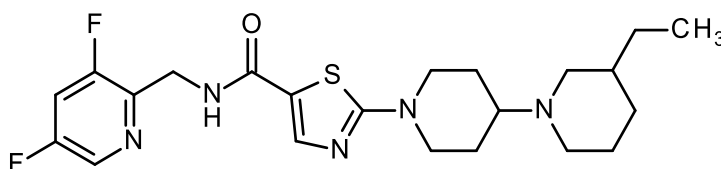
Se obtuvieron 60 mg (0,12 mmol, 44% d. t.) del compuesto meta en forma de liofilizado blanco.

- 10 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,27–1,36 (m, ¹H), 1,36–1,53 (m, 3H), 1,62–1,69 (m, ¹H), 1,73–1,81 (m, 2H), 1,85–1,93 (m, ¹H), 2,13–2,25 (m, 2H), 2,54–2,67 (m, 2H), 2,90 (br. d, ¹H), 3,05 (br. t, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,01–4,08 (m, ¹H), 4,53 (d, 2H), 6,57–6,88 (m, ¹H), 7,83 (s, ¹H), 7,91 (t, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,72 (t, ¹H).

LC–MS (Método 1): R_t = 0,91 min; m/z = 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

- 15 *N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–2–(3–etil[1,4'–bipiperidin]–1'–il)–1,3–tiazol–5–carboxamida (racemato)



- 100 mg (0,28 mmol) de *N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–2–(4–oxopiperidin–1–il)–1,3–tiazol–5–carboxamida se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 64 mg (0,57 mmol) de 3–etilpiperidina (racemato) y 24 µl (0,43 mmol) de ácido acético glacial. A continuación, se añadieron a la solución de reacción 72 mg (0,34 mmol) de acetoxiborhidruro de sodio y a continuación se siguió agitando a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Una vez finalizada la separación de la fase orgánica se filtró la solución orgánica obtenida a través de filtros repelentes de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por medio del siguiente método.
- 25

Método 7:

Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm

Eluyente A: agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C : amoníaco al 2% en agua, eluyente D : acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa)

- 5 Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

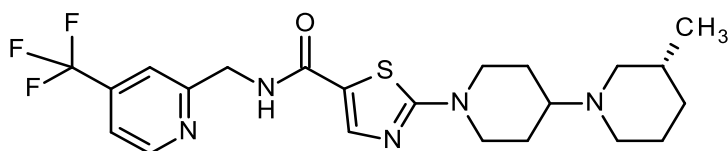
Se obtuvieron 46 mg (0,10 mmol, 36% d. t.) del compuesto meta en forma de liofilizado blanco.

- 10 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,76–0,87 (m, 4H, aquí a 0,85 (t, 3H)), 1,09–1,25 (m, 2H), 1,26–1,34 (m, ¹H), 1,34–1,43 (m, ¹H), 1,44–1,53 (m, 2H), 1,55–1,62 (m, ¹H), 1,65–1,71 (m, ¹H), 1,73–1,83 (m, 3H), 2,08 (br. t ¹H), 2,46–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,70–2,79 (m, 2H), 3,04 (br. t, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,82 (s, ¹H), 7,89 (br. t, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,67 (t, ¹H).

LC–MS (Método 1): R_t = 0,99 min; m/z = 450 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 18**

2–[(3R)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–N–{[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metil}–1,3–tiazol–5–carboxamida



- 200 mg (0,52 mmol) de diclorhidrato de 2–[(3R)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–1,3–tiazol–5–carboxílico y 122 mg (0,58 mmol) de clorhidrato de 1–[4–(trifluorometil)piridin–2–il]metanamina (1:1) en 20 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,46 ml (2,62 mmol) de *N,N*–diisopropiletilamina y a continuación se añadió gota a gota a temperatura ambiente a la solución de reacción 0,34 ml (0,58 mmol) de una solución al 50% de T3P en acetato de etilo (2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrisforinan–2,4,6–trióxido). Después de terminar con la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Una vez finalizada la separación de la fase orgánica se filtró la solución orgánica obtenida a través de filtros repelentes de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por medio del siguiente método.

Método 7:

Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm

Eluyente A: agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C : amoníaco al 2% en agua, eluyente D :
 5 acetónitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud
 de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa)

Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min
 de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B.
 Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

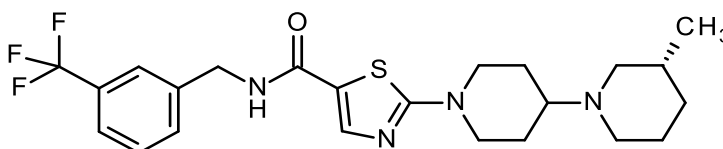
Se obtuvieron 55 mg (0,12 mmol, 23% d. t.) del compuesto meta en forma de liofilizado blanco.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,74–0,89 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,34–1,68 (m,
 6H), 1,70–1,84 (m, 3H), 1,99–2,11 (m, ¹H), 2,44–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO),
 2,69–2,80 (m, 2H), 3,06 (td, 2H), 3,95 (br. d, 2H), 4,59 (d, 2H), 7,62 (s, ¹H), 7,67 (d, ¹H), 7,87 (s,
¹H), 8,81 (d, ¹H), 8,89 (t, ¹H).

LC–MS (Método 1): R_t = 1,05 min; m/z = 469 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 19**

2–[(3R)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–N–[3–(trifluorometil)bencil]–1,3–tiazol–5–carboxamida



100 mg (0,26 mmol) de diclorhidrato de 2–[(3R)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–1,3–tiazol–5–
 carboxílico se disolvieron en 10 ml de diclorometano y se mezclaron con 56 mg (0,42 mmol) de 1–
 20 cloro–N,N,2–trimetilprop–1–en–1–amina y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A
 continuación, a la solución de reacción 60 µl de piridina y más tarde se dosificaron 46 mg (0,26
 mmol) de 1–[3–(trifluorometil)fenil]metanamina y se agitó durante la noche a temperatura
 ambiente. Después de la adición de agua se filtró el precipitado sedimentado por succión. El filtrado
 bifásica obtenida se separó y la fase orgánica obtenida a través de filtros repelentes de agua (filtro
 25 plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo
 obtenido se purificó por medio del siguiente método.

Método 11:

Instrumento: Abimed Gilson 305; columna: Reprosil C₁₈ 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0–3 min 10% de B, 3–27 min 10% de B → 95% de B, 27–34,5 min 95% de B, 34,5–35,5 min 95% de B → 10% de B, 35,5–36,5 min 10% de B; flujo: 50 ml/min; temperatura ambiente; detección UV: 210 nm.

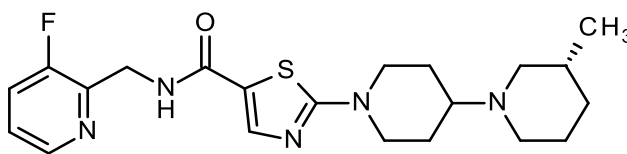
- 5 Se obtuvieron 45 mg (0,10 mmol, 37% d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,78–0,91 (m, 4H, aquí a 0,83 (d, 3H)), 1,37–1,69 (m, 6H), 1,73–1,94 (m, 3H), 2,05–2,23 (m, ¹H), 2,56–2,67 (m, ¹H), 2,73–2,90 (m, 2H), 3,06 (br. t, 2H), 3,96 (br. d, 2H), 4,48 (d, 2H), 7,54–7,65 (m, 4H), 7,84 (s, ¹H), 8,84 (t, ¹H).

LC–MS (Método 1): R_t = 1,31 min; m/z = 467 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 20

N–[(3–fluoropiridin–2–il)metil]–2–[(3*R*)–3–metil[1,4′–bipiperidin]–1′–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida



- 100 mg (0,26 mmol) de diclorhidrato de ácido 2–[(3*R*)–3–metil[1,4′–bipiperidin]–1′–il]–1,3–tiazol–5–carboxílico y 47 mg (0,29 mmol) de clorhidrato de 1–(3–fluoropiridin–2–il)metanamina (1:1) en 10 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,18 ml (1,05 mmol) de *N,N*–diisopropiletilamina y a continuación se dosificó a temperatura ambiente der solución de reacción 0,17 ml (0,29 mmol) de una solución al 50% de T3P en acetato de etilo (2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrfosforinan–2,4,6–trióxido). Después de terminar con la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Una vez finalizada la separación de la fase orgánica se filtró la solución orgánica obtenida a través de filtros repelentes de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por medio del siguiente método.

Método 9:

- 25 Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm

Eluyente A : agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C : amoníaco al 2% en agua, eluyente D : acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa)

Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

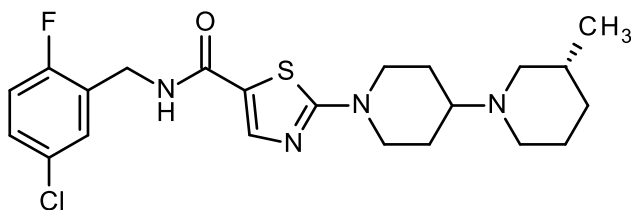
Se obtuvieron 5,4 mg (0,01 mmol, 5% d. t.) del compuesto meta en forma de liofilizado blanco.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,75–0,89 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,33–1,68 (m, 6H), 1,71–1,83 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,44–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,80 (m, 2H), 3,05 (td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,56 (dd, 2H), 7,36–7,43 (m, ¹H), 7,64–7,72 (m, ¹H), 7,84 (s, ¹H), 8,38 (dt, ¹H), 8,69 (t, ¹H).

LC–MS (Método 4): R_t = 0,48 min; m/z = 418 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 21**

N–(5–cloro–2–fluorobencil)–2–[(3*R*)–3–metil[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida



- 100 mg (0,26 mmol) de diclorhidrato de ácido 2–[(3*R*)–3–metil[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–1,3–tiazol–5–carboxílico y 46 mg (0,29 mmol) de 1–(5–cloro–2–fluorofenil)metanamina en 10 ml de acetronitrilo se mezclaron con 0,18 ml (1,05 mmol) de *N,N*–diisopropiletilamina y a continuación se dosificaron a temperatura ambiente a la solución de reacción 0,17 ml (0,29 mmol) de una solución al 50% de T3P en acetato de etilo (2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrfosforinan–2,4,6–trióxido). Después de terminar con la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Una vez finalizada la separación de la fase orgánica se filtró la solución orgánica obtenida a través de filtros repelentes de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por medio del siguiente método.

Método 7:

Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm

- 25 Eluyente A: agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C : amoníaco al 2% en agua, eluyente D : acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa)

Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

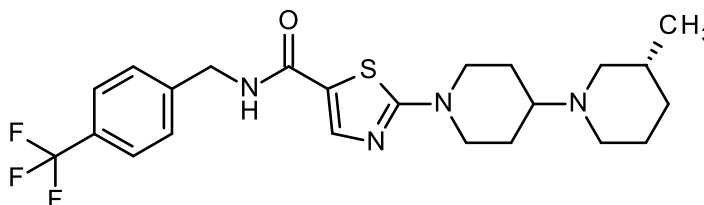
Se obtuvieron 45 mg des de una mezcla, que se purificó más por medio de cromatografía en
 5 columna de gel de sílice ((columna Isolera biotage SNAP–Ultra de 10 g; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8:2 → gradiente sobre 15 CV (CV = volumen de columna) → ciclohexano/acetato de etilo 2:8). Se obtuvieron 16 mg (0,04 mmol, 14% d. t.) del compuesto meta en forma de sólido beige.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,76–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,35–1,67 (m,
 10 6H), 1,72–1,82 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,45–2,57 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,74 (br. t, 2H), 3,05 (td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,41 (d, 2H), 7,26 (t, ¹H), 7,33–7,40 (m, 2H), 7,85 (s, ¹H), 8,76 (t, ¹H).

LC–MS (Método 4): R_t = 0,68 min; m/z = 451/453 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

15 2–[(3R)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–N–[4–(trifluorometil)bencil]–1,3–tiazol–5–carboxamida



200 mg (0,31 mmol, pureza del 59 %) de diclorhidrato de ácido 2–[(3R)–3–metil[1,4’–
 bipiperidin]–1’–il]–1,3–tiazol–5–carboxílico y 59 mg (0,34 mmol) de 1–[4–
 (trifluorometil)fenil]metanamina en 10 ml de acetonitrilo se mezclaron con 0,22 ml (1,23 mmol) de
 20 *N,N*–diisopropiletilamina y a continuación se dosificaron a temperatura ambiente a la solución de
 reacción 0,2 ml (0,34 mmol) de una solución al 50% de T3P en acetato de etilo (2,4,6–tripropil–
 1,3,5,2,4,6–trioxatrisfosforinan–2,4,6–trióxido). Después de terminar con la adición, la solución de
 reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego la mezcla de reacción con agua y
 se extrajo con diclorometano. Una vez finalizada la separación de la fase orgánica se filtró la
 25 solución orgánica obtenida a través de filtros repelentes de agua (filtro plisado MN 616 WA 1/4, D
 = 12,5 cm), se secó y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por
 medio del siguiente método.

Método 10:

Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm

Eluyente A: agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C amoníaco al 2% en agua, eluyente D : acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección en la columna (inyección completa)

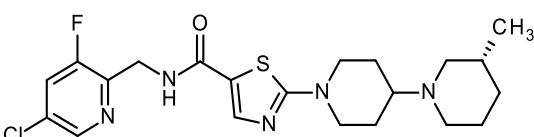
- 5 Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 39 ml, eluyente B 0 a 2 min 31 ml, eluyente A 2 a 10 min de 39 ml a 15 ml y eluyente B de 31 ml a 55 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida.

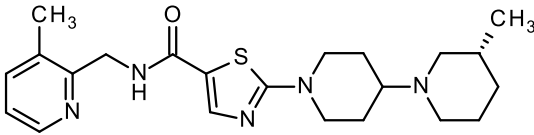
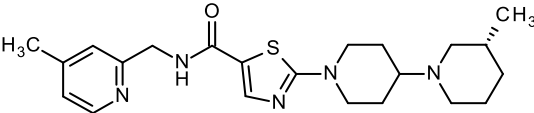
Se obtuvieron 25 mg (0,05 mmol, 17% d. t.) del compuesto meta en forma de liofilizado blanco.

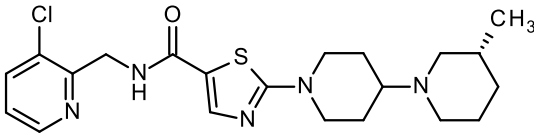
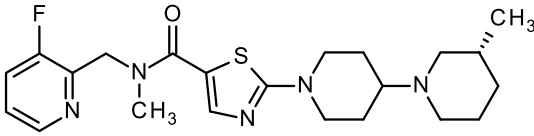
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,74–0,89 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,33–1,68 (m, 6H), 1,71–1,83 (m, 3H), 2,00–2,10 (m, ¹H), 2,45–2,57 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,70–2,79 (m, 2H), 3,06 (td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,47 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,84 (s, ¹H), 8,83 (t, ¹H).

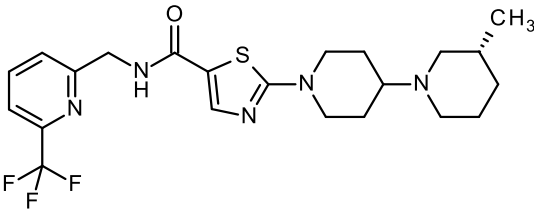
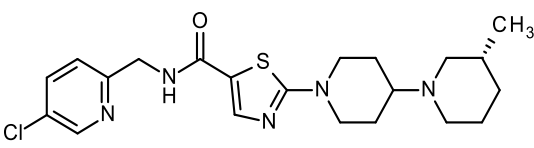
LC–MS (Método 1): R_t = 1,27 min; m/z = 467 (M+H)⁺.

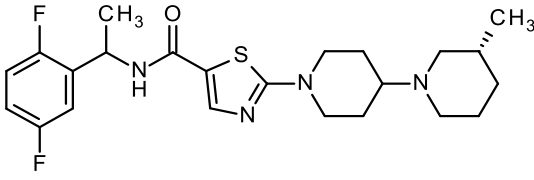
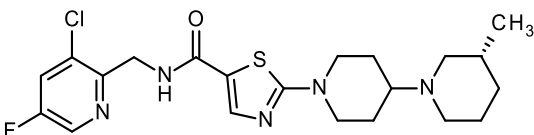
- 15 Análogamente a los Ejemplos 18 a 22 se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos **23** **a 37** a partir de los eductos indicados en cada caso:

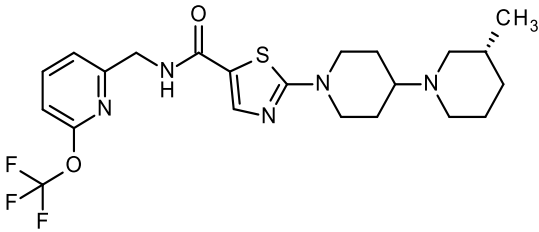
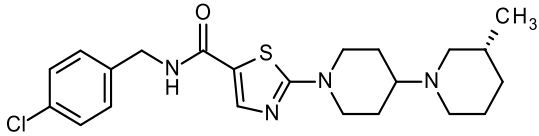
Ejemplo	Nombre / estructura / educto	Datos analíticos
23	<i>N</i>-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y clorhidrato de 1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metanamina (1:1)	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,74–0,88 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,32–1,67 (m, 6H), 1,71–1,82 (m, 3H), 2,00–2,10 (m, ¹H), 2,44–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,79 (m, 2H), 3,04 (td, 2H), 3,93 (br. d, 2H), 4,53 (dd, 2H), 7,83 (s, ¹H), 8,06 (dd, ¹H), 8,48 (d, ¹H), 8,73 (t, ¹H). LC–MS (Método 1): R_t = 1,04 min; m/z = 452/454 (M+H)⁺.

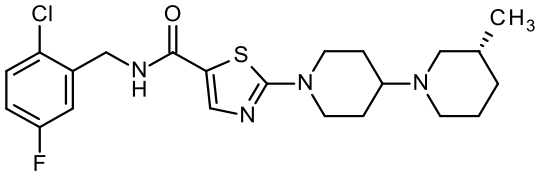
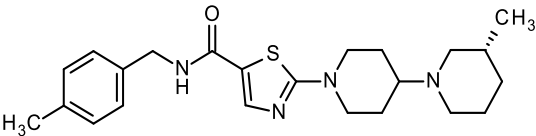
Ejemplo	Nombre / estructura / educto	Datos analíticos
24	2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-<i>N</i>-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-(3-metilpiridin-2-il)metanamina	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,75–0,88 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,33–1,68 (m, 6H), 1,70–1,83 (m, 3H), 2,00–2,11 (m, ¹H), 2,31 (s, 3H), 2,43–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,80 (m, 2H), 3,04 (td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,50 (d, 2H), 7,21 (dd, ¹H), 7,57 (dd, ¹H), 7,86 (s, ¹H), 8,35 (dd, ¹H), 8,54 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,66 min; m/z = 414 (M+H)⁺.
25	2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-<i>N</i>-[(4-metilpiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-(4-metilpiridin-2-il)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,77–0,86 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,35–1,67 (m, 6H), 1,71–1,81 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,29 (s, 3H), 2,46–2,53 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,74 (br. t, 2H), 3,05 (td, 2H), 3,95 (br. d, 2H), 4,44 (d, 2H), 7,09 (d, ¹H), 7,11 (s, ¹H), 7,86 (s, ¹H), 8,35 (d, ¹H), 8,78 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,63 min; m/z = 414 (M+H)⁺.

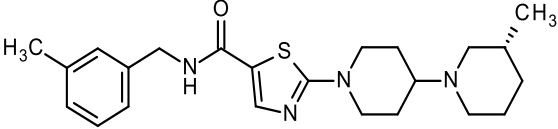
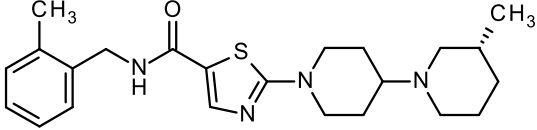
Ejemplo	Nombre / estructura / educto	Datos analíticos
26	<i>N</i>-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y clorhidrato de 1-(3-cloropiridin-2-il)metanamina (1:1)	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,75–0,88 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,33–1,68 (m, 6H), 1,71–1,83 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,44–2,57 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,80 (m, 2H), 3,05 (br. t, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,60 (d, 2H), 7,36 (dd, ¹H), 7,86 (s, ¹H), 7,92 (dd, ¹H), 8,50 (dd, ¹H), 8,64 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; m/z = 434/436 (M+H)⁺.
27	<i>N</i>-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-<i>N</i>-metil-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-(3-fluoropiridin-2-il)-<i>N</i>-metilmetanamina	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,74–0,88 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,32–1,67 (m, 6H), 1,70–1,83 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,43–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,79 (m, 2H), 3,04 (td, 2H), 3,16 (br. s, 3H), 3,94 (br. d, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,38–7,46 (m, ¹H), 7,59 (s, ¹H), 7,68–7,77 (m, ¹H), 8,37–8,45 (m, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min; m/z = 432 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / educto	Datos analíticos
28	2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-N- {[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3- tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3R)-3- metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5- carboxílico y clorhidrato de 1-[6- (trifluorometil)piridin-2-il]metanamina (1:1)	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- <i>d</i>₆, δ/ppm): 0,75–0,88 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,33–1,68 (m, 6H), 1,71–1,83 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,45–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,79 (m, 2H), 3,06 (td, 2H), 3,95 (br. d, 2H), 4,54 (d, 2H), 7,61 (d, ¹H), 7,79 (d, ¹H), 7,87 (s, ¹H), 8,07 (t, ¹H), 8,95 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; m/z = 468 (M+H)⁺.
29	N-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3- metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5- carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3R)-3- metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5- carboxílico y 1-(5-cloropiridin-2-il)metanamina	LC-MS (Método 1): R_t = 0,91 min; m/z = 434/436 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / educto	Datos analíticos
30	<i>N</i>-[1-(2,5-difluorofenil)etil]-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (mezcla diastereomérica)  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-(2,5-difluorofenil)etanamina (racemato)	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,76–0,86 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,32–1,66 (m, 9H, aquí a 1,42 (d, 3H)), 1,71–1,81 (m, 3H), 2,05 (td, ¹H), 2,46–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,73 (br. t, 2H), 3,01–3,09 (m, 2H), 3,90–3,99 (m, 2H), 5,22–5,29 (m, ¹H), 7,09–7,16 (m, ¹H), 7,19–7,26 (m, 2H), 7,92 (s, ¹H), 8,55 (d, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min; m/z = 449 (M+H)⁺.
31	<i>N</i>-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y clorhidrato de 1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)metanamina (1:1)	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,75–0,88 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,33–1,68 (m, 6H), 1,71–1,83 (m, 3H), 2,06 (br. t, ¹H), 2,44–2,57 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,80 (m, 2H), 3,05 (br. t, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,57 (d, 2H), 7,85 (s, ¹H), 8,09 (dd, ¹H), 8,57 (d, ¹H), 8,66 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; m/z = 452/454 (M+H)⁺.

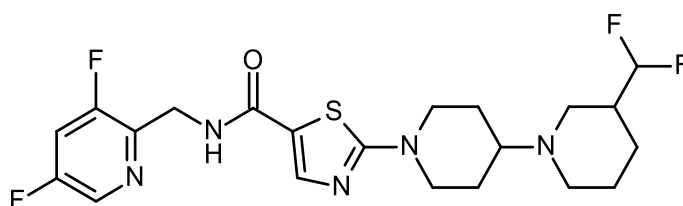
Ejemplo	Nombre / estructura / educto	Datos analíticos
32	2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-N-{[6-(trifluorometoxi)piridin-2-il]metil}-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-[6-(trifluorometoxi)piridin-2-il]metanamina	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,75–0,89 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,33–1,68 (m, 6H), 1,71–1,83 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,43–2,57 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,79 (m, 2H), 3,06 (br. t, 2H), 3,95 (br. d, 2H), 4,44 (d, 2H), 7,16 (d, ¹H), 7,33 (d, ¹H), 7,86 (s, ¹H), 7,99 (t, ¹H), 8,87 (t, ¹H). LC-MS (Método 4): R_t = 0,65 min; m/z = 484 (M+H)⁺.
33	N-(4-clorobencil)-2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-(4-clorofenil)metanamina	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,75–0,88 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,33–1,68 (m, 6H), 1,71–1,83 (m, 3H), 2,00–2,10 (m, ¹H), 2,44–2,57 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,79 (m, 2H), 3,05 (br. td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,37 (d, 2H), 7,27–7,33 (m, 2H), 7,35–7,42 (m, 2H), 7,82 (s, ¹H), 8,75 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; m/z = 433/435 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / educto	Datos analíticos
34	<i>N</i>-(2-cloro-5-fluorobencil)-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-(2-cloro-5-fluorofenil)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,76–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,35–1,67 (m, 6H), 1,72–1,83 (m, 3H), 2,05 (td, ¹H), 2,46–2,57 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,74 (br. t, 2H), 3,06 (td, 2H), 3,96 (br. d, 2H), 4,44 (d, 2H), 7,13 (dd, ¹H), 7,18 (td, ¹H), 7,51 (dd, ¹H), 7,88 (s, ¹H), 8,77 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; m/z = 451/453 (M+H)⁺.
35	<i>N</i>-(4-metilbencil)-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-(4-metilfenil)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,76–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,34–1,66 (m, 6H), 1,71–1,81 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,27 (s, 3H), 2,45–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,73 (br. t, 2H), 3,04 (td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,34 (d, 2H), 7,15 (q, 4H), 7,81 (s, ¹H), 8,68 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; m/z = 413 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / educto	Datos analíticos
36	<i>N</i>-(3-metilbencil)-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-(3-metilfenil)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,76–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,35–1,67 (m, 6H), 1,71–1,81 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 3,02 (s, 3H), 2,45–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,74 (br. t, 2H), 3,04 (td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,35 (d, 2H), 7,03–7,11 (m, 3H), 7,20 (t, ¹H), 7,82 (s, ¹H), 8,69 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; m/z = 413 (M+H)⁺.
37	<i>N</i>-(2-metilbencil)-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-(2-metilfenil)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,77–0,86 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,35–1,66 (m, 6H), 1,72–1,81 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 3,05 (s, 3H), 2,46–2,55 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,74 (br. t, 2H), 3,04 (td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,37 (d, 2H), 7,13–7,18 (m, 3H), 7,19–7,24 (m, ¹H), 7,85 (s, ¹H), 8,58 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; m/z = 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 38 y Ejemplo 39

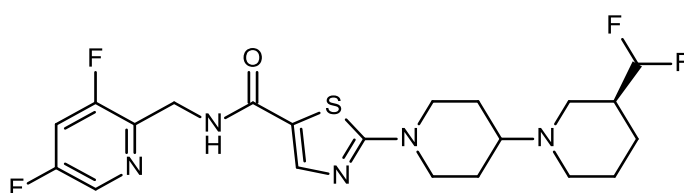
2-[3-(difluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1 y 2)



- 203 mg (0,43 mmol) de la 2-[3-(difluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida racémica (Ejemplo 4) se separaron por HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; medio de elución: 2-propanol + 0,2% de dietilamina/n-heptano 50:50; flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C]:

Ejemplo 38 (Enantiómero 1):

2-[(3S)-3-(difluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



- 10 Rendimiento: 97 mg

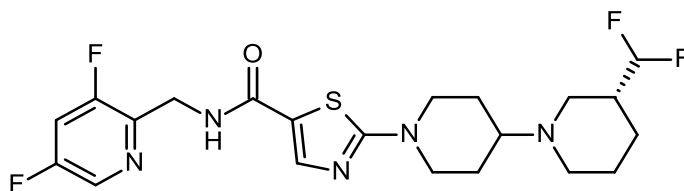
R_t = 4,93 min; pureza química del >99%; >99% ee

[columna: Chiraltek AY-3, 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; medio de elución: Isohexano/2-propanol + 0,2% de dietilamina) 20:80; flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 5): R_t = 1,52 min; m/z = 472 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 39 (Enantiómero 2):

2-[(3R)-3-(difluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



Rendimiento: 101 mg

- 20 R_t = 6,03 min; pureza química del >96%; >94% ee

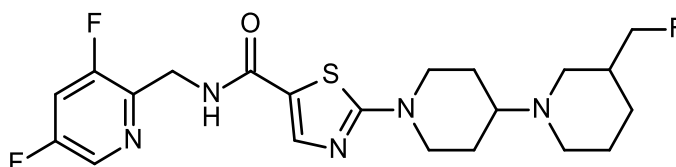
[columna: Chiraltek AY-3, 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; medio de elución: Isohexano/2-propanol + 0,2% de dietilamina) 20:80; flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 5): R_t = 1,52 min; m/z = 472 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,11–1,22 (m, ¹H), 1,37–1,54 (m, 3H), 1,62–1,72 (m, 2H), 1,73–1,81 (m, 2H), 1,88–1,99 (m, ¹H), 2,10–2,21 (m, 2H), 2,47–2,60 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,72 (br. d, ¹H), 2,79 (br. d, ¹H), 3,05 (br. t, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 5,82–6,06 (m, ¹H), 7,84 (s, ¹H), 7,93 (td, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,75 (t, ¹H).

5 Ejemplo 40 y Ejemplo 41

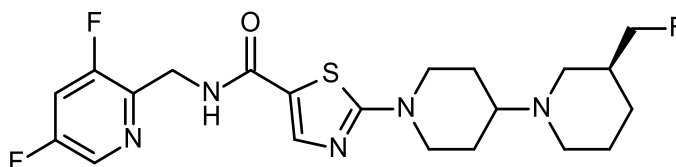
N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(fluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1 y 2)



144 mg (0,32 mmol) de la *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(fluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida racémica (Ejemplo 6) se separaron por HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IG, 5 μm, 250 mm x 20 mm; medio de elución: etanol; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 70 °C]:

Ejemplo 40 (Enantiómero 1):

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*S*)-3-(fluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



Rendimiento: 71 mg

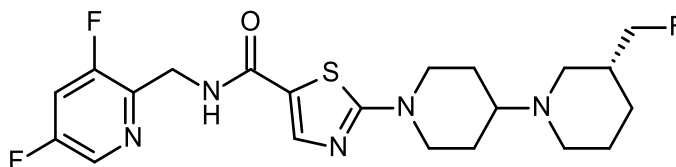
*R*_t = 10,94 min; pureza química del 99%; 99% ee

[columna: Daicel Chiralcel IG, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; medio de elución: etanol + 0,2% de dietilamina); flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 235 nm].

LC-MS (Método 1): *R*_t = 0,85 min; *m/z* = 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 41 (Enantiómero 2):

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3-(fluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



5 Rendimiento: 70 mg

R_t = 12,21 min; pureza química del 99%; 99% ee

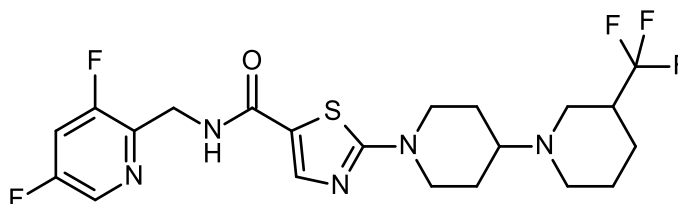
[columna: Daicel Chiralcel IG, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; medio de elución: etanol + 0,2% de dietilamina); flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 235 nm].

LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; m/z = 454 ($M+H$)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 0,94–1,10 (m, ¹H), 1,35–1,55 (m, 3H), 1,61 (br. d, 2H), 1,72–1,92 (m, 3H), 2,03 (t, ¹H), 2,16 (br. t, ¹H), 2,47–2,57 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,65–2,76 (m, ¹H), 2,80 (br. d, ¹H), 3,05 (br. t, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,19–4,29 (m, ¹H), 4,31–4,41 (m, ¹H), 4,53 (br. d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,87–7,96 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,71 (t, ¹H).

Ejemplo 42 y Ejemplo 43

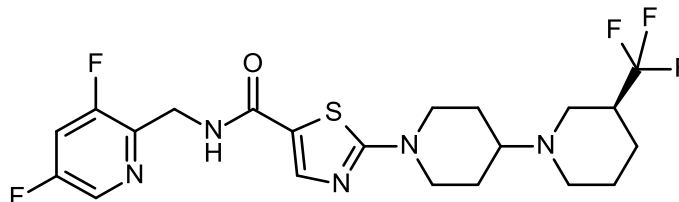
15 *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1 y 2)



143 mg (0,29 mmol) de des *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 5) se separaron por HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IG, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; medio de elución: etanol; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C]:

Ejemplo 42 (Enantiómero 1):

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*S*)-3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



5 Rendimiento: 67 mg

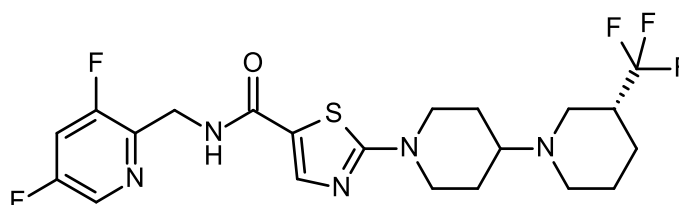
R_t = 11,22 min; pureza química del 99%; 99% ee

[columna: Daicel Chiralcel IG, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; medio de elución: etanol + 0,2% de dietilamina); flujo: 1 ml/min; temperatura: 50 °C; detección UV: 235 nm].

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; m/z = 490 ($M+H$)⁺.

10 Ejemplo 43 (Enantiómero 2):

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



Rendimiento: 67 mg

15 R_t = 11,87 min; pureza química del 99%; >96% ee

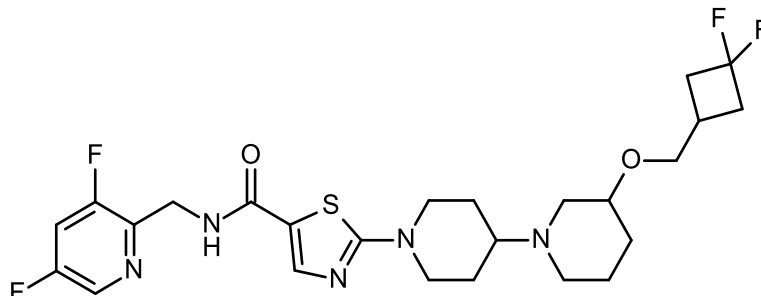
[columna: Daicel Chiralcel IG, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; medio de elución: etanol + 0,2% de dietilamina); flujo: 1 ml/min; temperatura: 50 °C; detección UV: 235 nm].

LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; m/z = 490 ($M+H$)⁺.

20 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 1,14–1,27 (m, ¹H), 1,39–1,57 (m, 3H), 1,65–1,73 (m, ¹H), 1,74–1,82 (m, 2H), 1,82–1,88 (m, ¹H), 2,06–2,20 (m, 2H), 2,32–2,44 (m, ¹H), 2,61 (br. t, ¹H), 2,81 (br. d, ¹H), 2,96 (br. d, ¹H), 3,05 (td, 2H), 3,95 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,88–7,94 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,71 (t, ¹H).

Ejemplo 44 y Ejemplo 45

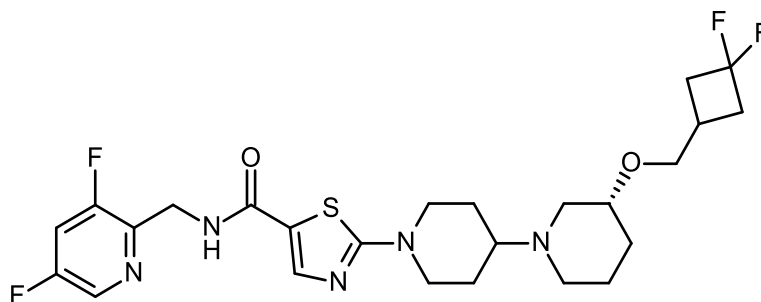
2-{3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1 y 2)



- 5 251 mg (0,46 mmol) de des 2-{3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 7) se separaron por HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; medio de elución: n-heptano/2-propanol + 0,2 % de dietilamina 50:50; flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]:

10 Ejemplo 44 (Enantiómero 1):

2-{(3R)-3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida

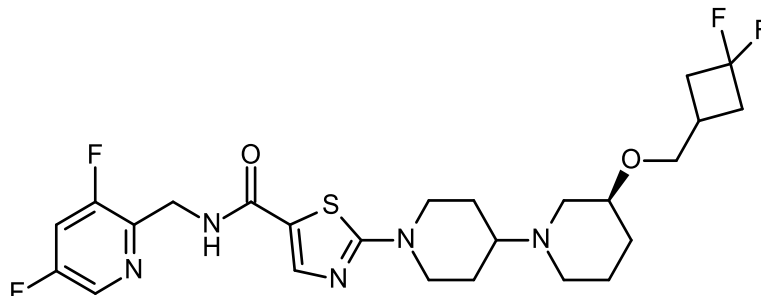


Rendimiento: 93 mg

- 15 R_t = 1,50 min; pureza química del >99%; 99% ee
[columna: Phenomenex Cellulose-1, 3 μ m, 50 mm x 4,6 mm; medio de elución: n-heptano/2-propanol + 0,2% de dietilamina); flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 220 nm].
LC-MS (Método 4): R_t = 0,63 min; m/z = 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 45 (Enantiómero 2):

2-[(3*S*)-3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



5 Rendimiento: 86 mg

R_t = 2,21 min; pureza química del >99%; 99% ee

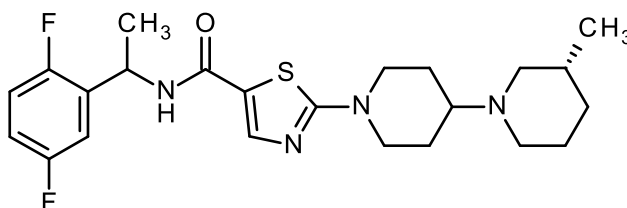
[columna: Phenomenex Cellulose-1, 3 μ m, 50 mm x 4,6 mm; medio de elución: *n*-heptano/2-propanol + 0,2% de dietilamina); flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 4): R_t = 0,62 min; m/z = 542 ($M+H$)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 1,02–1,12 (m, ¹H), 1,30–1,42 (m, ¹H), 1,42–1,56 (m, 2H), 1,58–1,68 (m, ¹H), 1,72–1,83 (m, 2H), 1,85–1,94 (m, ¹H), 1,99 (br. t, ¹H), 2,10 (br. t, ¹H), 2,21–2,38 (m, 3H), 2,48–2,62 (m, 3H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,62–2,70 (m, ¹H), 2,95 (br. d, ¹H), 3,04 (br. t, 2H), 3,22–3,34 (m, ¹H, parcialmente cubierto por H₂O), 3,40–3,51 (m, 2H), 3,95 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,87–7,95 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,71 (t, ¹H).

15 **Ejemplo 46 y Ejemplo 47**

N-[1-(2,5-difluorofenil)etil]-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (diastereómero 1 y 2)



51 mg (0,11 mmol) de des mezcla diastereoméricas *N*-[1-(2,5-difluorofenil)etil]-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 30) se separaron por HPLC preparativa en fase quiral en los diastereómeros [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 μ m, 250 mm

20

x 20 mm; medio de elución: n-heptano/etanol 50:50; flujo: 20 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C]:

Ejemplo 46 (diastereómero 1):

Rendimiento: 20 mg

- 5 $R_t = 1,32$ min; pureza química del >99%; 99% ee

[columna: Daicel Chiralpak OX-3, 3 μ m, 50 mm x 4,6 mm; medio de elución: n-heptano/etanol + 0,2% de dietilamina); flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 449$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 0,76–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,34–1,66 (m, 9H, aquí a 1,42 (d, 3H)), 1,70–1,84 (m, 3H), 2,00–2,12 (m, ¹H), 2,44–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,68–2,80 (m, 2H), 3,00–3,09 (m, 2H), 3,95 (br. t, 2H), 5,21–5,29 (m, ¹H), 7,09–7,16 (m, ¹H), 7,19–7,25 (m, 2H), 7,92 (s, ¹H), 8,56 (d, ¹H).

Ejemplo 47 (diastereómero 2):

Rendimiento: 19 mg

- 15 $R_t = 1,78$ min; pureza química del >99%; 99% ee

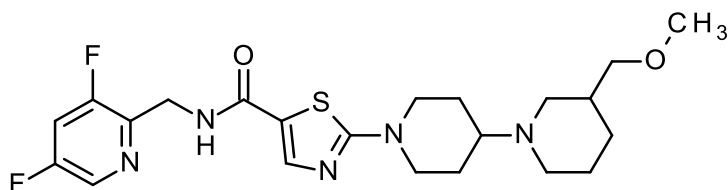
[columna: Daicel Chiralpak OX-3, 3 μ m, 50 mm x 4,6 mm; medio de elución: n-heptano/etanol + 0,2% de dietilamina); flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 449$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 0,76–0,89 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,34–1,67 (m, 9H, aquí a 1,42 (d, 3H)), 1,72–1,84 (m, 3H), 2,00–2,12 (m, ¹H), 2,44–2,60 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,69–2,81 (m, 2H), 3,05 (br. t, 2H), 3,89–4,00 (m, 2H), 5,21–5,29 (m, ¹H), 7,09–7,16 (m, ¹H), 7,18–7,26 (m, 2H), 7,92 (s, ¹H), 8,56 (d, ¹H).

Ejemplo 48

- 25 *rac*-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



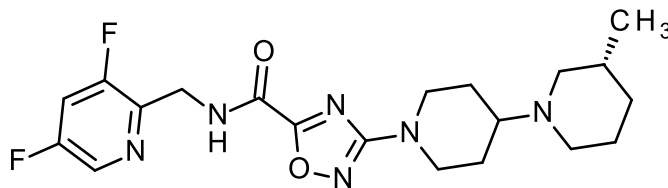
2-bromo-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (124 mg, 370 μ mol) y diclorohidrato de rac-3-(metoximetil)-1,4'-bipiperidina (123 mg, 75 % de pureza, 285 μ mol) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2,0 ml, 2,0 M, 4,0 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 60,0 mg (100 % de pureza, 35 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): R_t = 0,51 min; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,903 (0,47), 0,918 (0,53), 1,389 (0,42), 1,409 (0,44), 1,432 (0,44), 1,445 (0,53), 1,452 (0,88), 1,460 (0,62), 1,465 (0,64), 1,472 (0,94), 1,480 (0,56), 1,578 (1,12), 1,596 (1,00), 1,716 (0,49), 1,755 (1,11), 1,774 (0,96), 1,878 (0,66), 1,895 (1,06), 1,912 (0,56), 2,091 (0,43), 2,106 (0,78), 2,109 (0,78), 2,124 (0,42), 2,483 (0,43), 2,520 (0,42), 2,706 (0,61), 2,724 (0,57), 2,795 (0,63), 2,809 (0,61), 3,018 (0,74), 3,023 (0,88), 3,040 (1,54), 3,043 (1,52), 3,060 (0,87), 3,064 (0,76), 3,129 (0,51), 3,144 (1,48), 3,157 (1,78), 3,159 (1,83), 3,169 (1,56), 3,175 (0,63), 3,184 (0,52), 3,200 (16,00), 3,920 (1,12), 3,941 (1,06), 4,521 (2,22), 4,530 (2,22), 7,828 (5,37), 7,893 (0,59), 7,897 (0,63), 7,910 (0,90), 7,913 (0,94), 7,925 (0,60), 7,929 (0,62), 8,465 (2,32), 8,468 (2,28), 8,701 (0,73), 8,710 (1,47), 8,720 (0,71).

25 **Ejemplo 49**

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-3-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



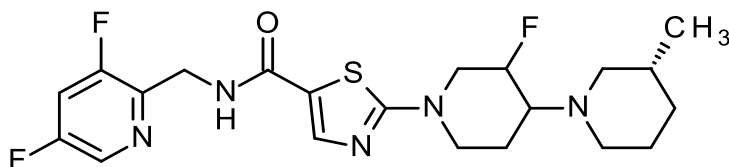
A una solución de ácido 3-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (25,0 mg, 84,9 µmol) y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (24,0 mg, 110 µmol) en 1 ml de acetonitrilo se añadieron N,N-diisopropiletilamina (44 µl, 250 µmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (66 µl, al 50% en acetato de etilo, 110 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 7,00 mg (100 % de pureza, 20 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 421 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO–d₆) δ [ppm]: 0,780 (0,59), 0,786 (0,66), 0,813 (14,94), 0,824 (16,00), 0,841 (0,69), 0,847 (0,57), 1,370 (0,56), 1,377 (0,45), 1,391 (1,47), 1,411 (1,58), 1,431 (1,38), 1,437 (1,22), 1,457 (2,49), 1,472 (2,70), 1,493 (1,64), 1,498 (1,66), 1,510 (1,34), 1,516 (1,25), 1,522 (1,29), 1,527 (1,13), 1,567 (1,91), 1,583 (1,19), 1,588 (1,52), 1,618 (1,61), 1,639 (1,55), 1,744 (2,47), 1,760 (5,97), 1,778 (4,64), 2,040 (1,21), 2,055 (2,23), 2,074 (1,19), 2,449 (1,19), 2,467 (2,20), 2,487 (1,30), 2,732 (2,07), 2,746 (3,74), 2,763 (1,77), 2,931 (2,53), 2,949 (4,76), 2,969 (2,54), 3,905 (3,81), 3,927 (3,64), 4,586 (6,49), 4,596 (6,41), 7,930 (1,47), 7,934 (1,53), 7,949 (2,60), 7,962 (1,51), 7,966 (1,50), 8,476 (5,87), 8,479 (5,69), 9,631 (1,76), 9,641 (3,44), 9,651 (1,75).

Ejemplo 50

diamix-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



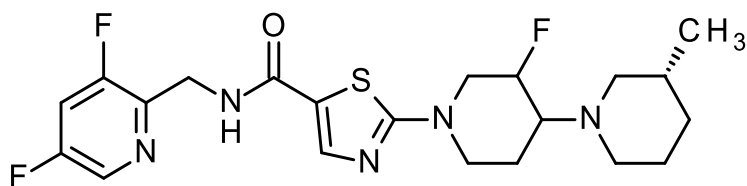
2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (200 mg, 599 µmol) y diclorhidrato de diamix-(3*R*)-3'-fluoro-3-metil-1,4'-bipiperidina (142 mg, 519 µmol) se combinaron y se agitó durante 30 min a 120 °C en 1,2 ml de solución de carbonato de sodio (1,2 ml, 2,0 M, 2,4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 192 mg (100 % de pureza, 70 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 4): *R*_t = 0,54 min; MS (ESIpos): *m/z* = 454 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0,807 (8,04), 0,818 (8,54), 0,823 (9,19), 0,833 (9,26), 0,845 (1,26), 0,851 (1,27), 0,865 (0,57), 0,872 (0,48), 1,375 (0,72), 1,396 (0,88), 1,425 (0,72), 1,513 (0,76), 1,524 (0,78), 1,550 (1,22), 1,572 (1,24), 1,578 (1,30), 1,600 (1,01), 1,624 (1,99), 1,639 (1,94), 1,647 (1,92), 1,795 (1,24), 1,817 (0,99), 1,923 (0,96), 1,932 (0,79), 1,940 (1,73), 1,948 (1,32), 1,958 (1,00), 1,964 (0,66), 2,226 (1,04), 2,245 (1,98), 2,264 (1,01), 2,424 (0,59), 2,653 (0,51), 2,730 (2,22), 2,744 (2,48), 2,801 (1,20), 2,813 (1,28), 3,129 (1,00), 3,134 (1,13), 3,154 (1,85), 3,169 (1,17), 3,214 (0,84), 3,226 (1,61), 3,235 (1,14), 3,247 (1,52), 3,261 (0,83), 3,286 (0,43), 3,705 (1,26), 3,726 (1,18), 4,117 (0,76), 4,123 (0,88), 4,136 (1,42), 4,144 (1,43), 4,156 (0,80), 4,162 (0,74), 4,527 (5,54), 4,536 (5,52), 4,691 (0,60), 4,698 (0,88), 4,705 (1,12), 4,713 (0,79), 4,719 (0,57), 4,773 (0,59), 4,779 (0,81), 4,787 (1,13), 4,794 (0,85), 4,801 (0,57), 7,844 (16,00), 7,899 (1,65), 7,903 (1,77), 7,916 (2,25), 7,918 (2,38), 7,931 (1,68), 7,935 (1,72), 8,468 (6,33), 8,472 (6,30), 8,754 (1,79), 8,764 (3,76), 8,773 (1,86).

Ejemplo 51

ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1)

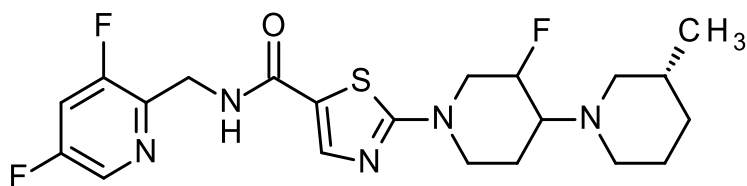


- 190 mg de *diamix-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida* se separaron por medio de HPLC quiral en los estereoisómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 20 ml/min; temperatura 60 °C, detección: 220 nm). El estereoisómero con un tiempo de retención de 7,873 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak IE 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; temperatura 60 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 88 mg (99% ee) del compuesto del título.
- 10 LC-MS (Método 1): $R_t = 0,93$ min; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: δ 8,72 (t, ^1H), 8,47 (d, ^1H), 7,94–7,89 (m, ^1H), 7,82 (s, ^1H), 5,10 (d, ^1H), 4,53 (d, 2H), 4,18 (m, ^1H), 4,00 (m, ^1H), 3,32 (dd, ^1H), 3,18–3,11 (m, ^1H), 2,82 (m, 2H), 2,70–2,57 (m, ^1H), 2,20–2,14 (m, ^1H), 1,94–1,83 (m, 2H), 1,70–1,51 (m, 4H), 1,43–1,33 (m, ^1H), 0,88–0,78 (m, ^1H), 0,82 (d, 3H).

15 **Ejemplo 52**

ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 2)



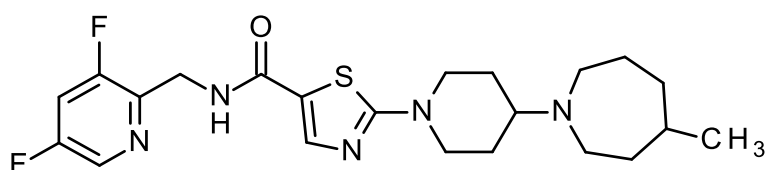
- 190 mg de *diamix-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida* se separaron por medio de HPLC quiral en los estereoisómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 20 ml/min; temperatura 60 °C, detección: 220 nm). El estereoisómero con un tiempo de retención de 10,179 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak IE 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; temperatura 60 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 91 mg (99% ee) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): $R_t = 0,93$ min; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO– d_6) δ [ppm]: δ 8,72 (t, ^1H), 8,47 (d, ^1H), 7,94–7,89 (m, ^1H), 7,82 (s, ^1H), 5,10 (d, ^1H), 4,53 (d, 2H), 4,18 (m, ^1H), 4,00 (m, ^1H), 3,32 (dd, ^1H), 3,19–3,12 (m, ^1H), 2,82 (d br, 2H), 2,70–2,57 (m, ^1H), 2,21–2,15 (m, ^1H), 1,94–1,84 (m, 2H), 1,70–1,56 (m, 3H), 1,53–1,38 (m, 2H), 0,88–0,78 (m, ^1H), 0,81 (d, 3H).

Ejemplo 53

rac–*N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–2–[4–(4–metilazepan–1–il)piperidin–1–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida



A una solución de *N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–2–(4–oxopiperidin–1–il)–1,3–tiazol–5–carboxamida (50,0 mg, 142 μ mol) y *rac*–4–metilazepan (32,1 mg, 284 μ mol) en 2,5 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente *N,N*–diisopropiletilamina (49 μ l, 280 μ mol) y ácido acético (9,7 μ l, 170 μ mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (45,1 mg, 213 μ mol) y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 43,0 mg (100 % de pureza, 67 % d. t.) del compuesto del título.

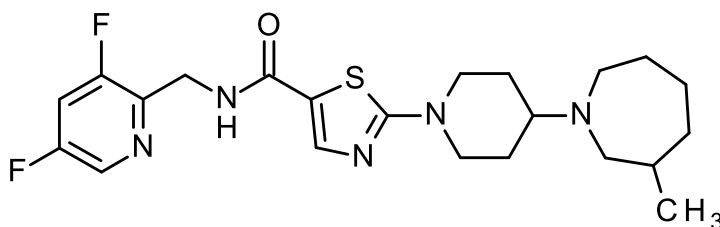
LC–MS (Método 1): $R_t = 0,98$ min; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO– d_6) δ [ppm]: 0,874 (16,00), 0,886 (15,94), 1,166 (1,35), 1,173 (2,14), 1,180 (1,44), 1,189 (2,16), 1,195 (1,69), 1,206 (1,49), 1,223 (2,09), 1,240 (2,28), 1,257 (1,07), 1,262 (0,94), 1,417 (1,40), 1,431 (3,73), 1,438 (3,97), 1,451 (4,78), 1,457 (4,63), 1,471 (3,48), 1,478 (2,98), 1,491 (1,13), 1,499 (0,91), 1,566 (1,97), 1,572 (1,71), 1,590 (2,05), 1,609

(1,83), 1,632 (4,40), 1,642 (4,13), 1,649 (3,78), 1,727 (2,59), 1,747 (4,36), 1,766 (2,28), 2,519 (3,82), 2,525 (2,88), 2,567 (1,76), 2,574 (1,84), 2,588 (3,16), 2,594 (2,42), 2,603 (2,38), 2,610 (2,22), 2,636 (3,23), 2,645 (6,11), 2,653 (6,12), 2,664 (4,76), 2,675 (3,65), 2,684 (1,53), 3,020 (3,04), 3,038 (5,45), 3,059 (3,16), 3,327 (0,99), 3,921 (4,02), 3,941 (3,84), 4,523 (7,77), 4,532 (7,71), 7,819 (13,98), 7,877 (1,85), 7,881 (1,92), 7,895 (3,21), 7,897 (3,22), 7,909 (1,86), 7,913 (1,83), 8,458 (6,41), 8,462 (6,13), 8,662 (2,36), 8,671 (4,40), 8,680 (2,29).

Ejemplo 54

rac-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(3-metilazepan-1-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



10

A una solución de *N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida* (50,0 mg, 142 μ mol) y clorhidrato de *rac-3-metilazepan* (42,5 mg, 284 μ mol) en 2,5 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (49 μ l, 280 μ mol) y ácido acético (9,7 μ l, 170 μ mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (45,1 mg, 213 μ mol) y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 40,0 mg (100 % de pureza, 63 % d. t.) del compuesto del título.

25

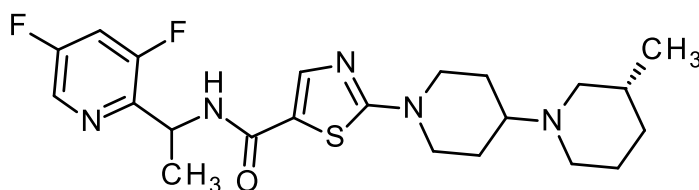
LC–MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO–d₆) δ [ppm]: 0,813 (15,55), 0,823 (16,00), 1,127 (0,63), 1,144 (1,47), 1,151 (1,29), 1,168 (1,44), 1,409 (0,90), 1,422 (3,44), 1,428 (3,08), 1,440 (5,99), 1,449

(4,90), 1,461 (3,41), 1,468 (2,80), 1,481 (1,05), 1,561 (1,44), 1,573 (1,70), 1,589 (0,97), 1,610 (3,22), 1,629 (4,80), 1,637 (3,85), 1,648 (2,15), 1,738 (3,86), 1,757 (3,39), 2,188 (2,20), 2,202 (2,24), 2,210 (2,45), 2,224 (2,31), 2,569 (0,93), 2,578 (1,13), 2,591 (2,08), 2,600 (2,09), 2,609 (1,71), 2,630 (1,60), 2,639 (4,89), 2,644 (4,73), 2,660 (4,71), 2,664 (4,78), 2,683 (1,26), 3,018 (2,77), 3,035 (5,01), 3,039 (4,91), 3,056 (2,76), 3,256 (0,45), 3,933 (3,56), 3,953 (3,40), 4,524 (7,13), 4,533 (7,07), 7,819 (13,92), 7,880 (1,63), 7,883 (1,71), 7,896 (2,87), 7,899 (2,96), 7,911 (1,68), 7,915 (1,70), 8,460 (6,36), 8,463 (6,29), 8,662 (2,12), 8,672 (4,27), 8,681 (2,16).

Ejemplo 55

diamix-N–[1–(3,5–difluoropiridin–2–il)etil]–2–[(3*R*)–3–metil[1,4′–bipiperidin]–1′–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida



A una solución de diclorhidrato de ácido 2–[(3*R*)–3–metil[1,4′–bipiperidin]–1′–il]–1,3–tiazol–5–carboxílico (100 mg, 262 μ mol) y *rac*–1–(3,5–difluoropiridin–2–il)etanamina (45,5 mg, 288 μ mol) en 5 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*–diisopropiletilamina (182 μ l, 105 μ mol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (86 μ l, al 50% en acetato de etilo, 290 μ mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 12,0 mg (100 % de pureza, 10 % d. t.) del compuesto del título.

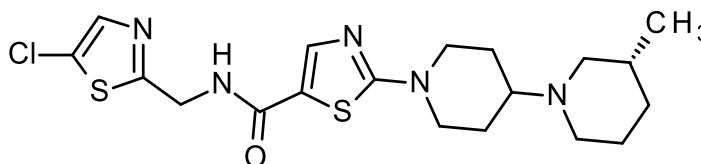
LC–MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO– d_6) δ [ppm]: 0,788 (0,72), 0,811 (14,96), 0,822 (16,00), 0,843 (0,68), 1,389 (1,55), 1,409 (1,64), 1,440 (14,70), 1,452 (14,49), 1,480 (2,90), 1,502 (2,05), 1,564 (1,99), 1,586 (1,51), 1,615 (1,65), 1,636 (1,56), 1,735 (1,85), 1,753 (4,97), 1,779 (3,32), 2,032 (1,18), 2,049 (2,19), 2,069 (1,17), 2,423 (0,65), 2,466 (1,28), 2,653 (0,49), 2,716 (2,04), 2,731

(3,74), 2,748 (1,88), 3,015 (2,36), 3,036 (4,36), 3,057 (2,38), 3,224 (0,42), 3,249 (0,65), 3,316 (0,89), 3,913 (2,65), 5,317 (0,57), 5,329 (2,00), 5,341 (3,01), 5,353 (1,96), 7,861 (1,44), 7,876 (2,73), 7,893 (1,49), 7,912 (11,30), 8,468 (5,59), 8,531 (3,80), 8,543 (3,75).

Ejemplo 56

- 5 *N*–[(5–cloro–1,3–tiazol–2–il)metil]–2–[(3*R*)–3–metil[1,4′–bipiperidin]–1′–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida



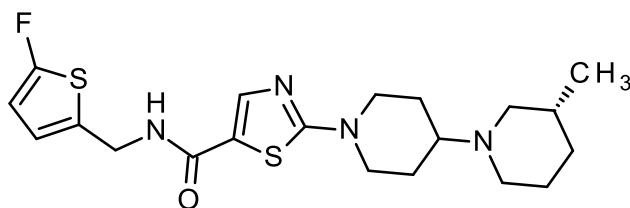
- A una solución de diclorhidrato de ácido 2–[(3*R*)–3–metil[1,4′–bipiperidin]–1′–il]–1,3–tiazol–5–carboxílico (100 mg, 262 µmol) y clorhidrato de 1–(5–cloro–1,3–tiazol–2–il)metanamina (53,2 mg, 288 µmol) en 5 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*–diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (86 µl, al 50% en acetato de etilo, 290 µmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 14,0 mg (100 % de pureza, 12 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): $R_t = 1,00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO–d₆) δ [ppm]: –0,149 (0,78), 0,146 (0,87), 0,811 (14,60), 0,827 (16,00), 1,475 (2,13), 1,498 (2,88), 1,605 (1,71), 1,729 (1,52), 1,756 (3,69), 1,802 (2,53), 2,051 (1,90), 2,366 (1,52), 2,710 (2,65), 3,041 (2,14), 3,067 (3,51), 3,098 (1,95), 3,937 (2,72), 3,966 (2,56), 4,573 (8,03), 4,588 (7,85), 7,731 (15,89), 7,837 (15,31), 9,094 (1,71), 9,108 (3,31), 9,122 (1,68).

Ejemplo 57

N–[(5–fluoro–2–tienil)metil]–2–[(3*R*)–3–metil[1,4′–bipiperidin]–1′–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida



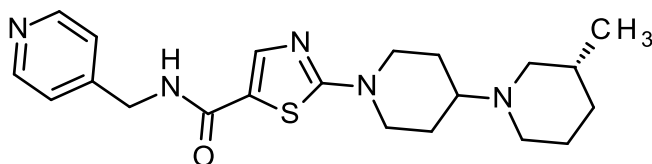
A una solución de diclorhidrato de ácido 2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 262 μ mol) y 1-(5-fluoro-2-tienil)metanamina (37,7 mg, 288 μ mol) en 5 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (180 μ l, 1,0 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (86 μ l, al 50% en acetato de etilo, 290 μ mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 12,0 mg (100 % de pureza, 11 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,783 (0,52), 0,790 (0,59), 0,813 (15,03), 0,824 (16,00), 0,843 (0,57), 0,850 (0,47), 1,370 (0,50), 1,391 (1,25), 1,411 (1,35), 1,431 (0,57), 1,454 (0,72), 1,474 (1,98), 1,494 (2,47), 1,511 (1,80), 1,529 (0,96), 1,540 (0,58), 1,565 (1,59), 1,571 (1,23), 1,582 (0,96), 1,587 (1,28), 1,616 (1,32), 1,637 (1,24), 1,737 (1,79), 1,754 (3,23), 1,771 (4,08), 1,788 (2,51), 2,036 (1,05), 2,050 (1,91), 2,054 (1,88), 2,069 (1,04), 2,471 (1,13), 2,477 (0,78), 2,722 (1,66), 2,734 (3,05), 2,752 (1,45), 3,031 (1,84), 3,035 (2,16), 3,052 (3,73), 3,055 (3,70), 3,072 (2,12), 3,077 (1,85), 3,257 (0,59), 3,278 (0,99), 3,927 (2,78), 3,948 (2,65), 4,394 (4,22), 4,398 (4,54), 4,404 (4,54), 4,408 (4,29), 6,512 (3,08), 6,516 (3,37), 6,518 (3,69), 6,522 (3,52), 6,660 (2,25), 6,666 (4,14), 6,672 (2,16), 7,780 (13,01), 8,786 (1,58), 8,796 (3,27), 8,806 (1,66).

Ejemplo 58

2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-*N*-(piridin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-5-carboxamida



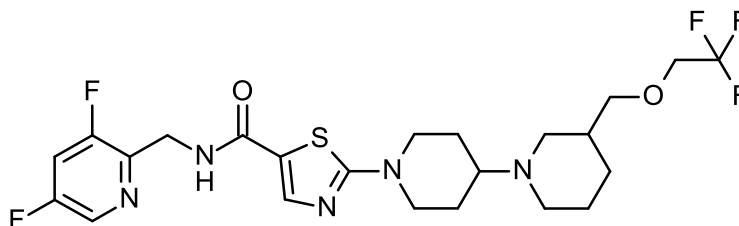
A una solución de diclorhidrato de ácido 2-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 262 µmol) y 1-(piridin-4-il)metanamina (31,1 mg, 288 µmol) en 5 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (180 µl, 1,0 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (86 µl, al 50% en acetato de etilo, 290 µmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 7,00 mg (100 % de pureza, 7 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,48 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 398 $[M-H]^-$.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0,776 (0,54), 0,796 (1,55), 0,812 (14,81), 0,828 (16,00), 0,855 (0,65), 0,865 (0,55), 0,950 (1,20), 0,966 (1,16), 1,356 (0,44), 1,387 (1,16), 1,417 (1,35), 1,446 (1,24), 1,474 (2,25), 1,499 (2,83), 1,525 (1,95), 1,534 (1,73), 1,563 (1,86), 1,604 (1,82), 1,645 (1,30), 1,731 (1,87), 1,758 (4,55), 1,783 (2,68), 1,796 (2,56), 2,030 (1,05), 2,052 (1,88), 2,058 (1,85), 2,080 (1,06), 2,366 (0,57), 2,473 (1,30), 2,725 (2,30), 2,741 (2,70), 3,031 (2,07), 3,057 (3,71), 3,088 (2,13), 3,932 (2,97), 3,965 (2,79), 4,401 (6,43), 4,416 (6,43), 7,269 (4,34), 7,280 (4,58), 7,849 (13,88), 8,505 (1,83), 8,800 (1,58), 8,815 (3,27), 8,830 (1,59).

Ejemplo 59

rac-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-{3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-1,3-tiazol-5-carboxamida



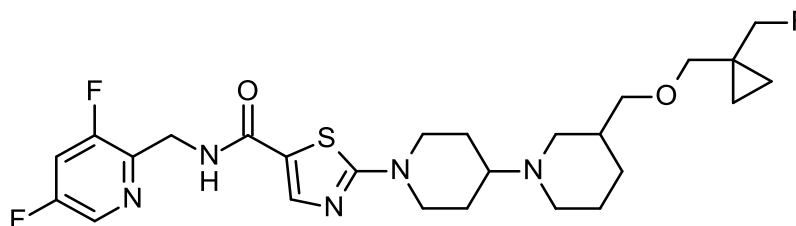
2-bromo-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (118 mg, 353 μ mol) y diclorhidrato de rac-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1,4'-bipiperidina (164 mg, 75 % de pureza, 348 μ mol) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 56,0 mg (100 % de pureza, 30 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): R_t = 1,64 min; MS (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO–d₆) δ [ppm]: 0,937 (0,65), 0,955 (1,56), 0,970 (1,59), 0,988 (0,67), 1,381 (0,58), 1,402 (1,31), 1,420 (1,45), 1,431 (1,19), 1,439 (1,22), 1,452 (2,08), 1,458 (1,80), 1,465 (1,92), 1,471 (3,02), 1,478 (1,98), 1,485 (1,91), 1,492 (2,15), 1,505 (0,81), 1,512 (0,59), 1,589 (3,51), 1,605 (3,09), 1,767 (4,45), 1,952 (1,98), 1,969 (3,12), 1,986 (1,74), 2,133 (1,36), 2,148 (2,51), 2,166 (1,33), 2,513 (2,55), 2,689 (1,93), 2,707 (1,83), 2,776 (2,08), 2,791 (2,00), 3,029 (2,57), 3,049 (4,90), 3,070 (2,56), 3,425 (0,45), 3,443 (7,66), 3,454 (8,96), 3,925 (3,82), 3,947 (3,63), 3,976 (3,33), 3,992 (9,56), 4,008 (9,29), 4,023 (3,00), 4,525 (7,17), 4,534 (7,14), 7,824 (16,00), 7,877 (1,74), 7,881 (1,86), 7,897 (2,97), 7,909 (1,76), 7,913 (1,81), 8,458 (6,85), 8,462 (6,81), 8,666 (2,27), 8,676 (4,58), 8,685 (2,26).

Ejemplo 60

rac-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-({[1-(fluorometil)ciclopropil]metoxi}metil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



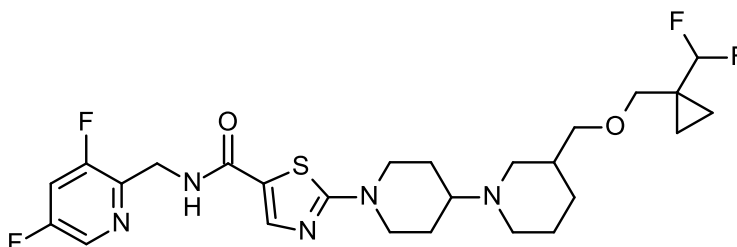
2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (75,5 mg, 226 μ mol) y diclorhidrato de *rac*-3-([1-(fluorometil)ciclopropil]metoxi)metil)-1,4'-bipiperidina (133 mg) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 10,5 mg (100 % de pureza, 9 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): R_t = 1,65 min; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0,500 (0,62), 0,507 (0,85), 0,526 (0,86), 0,531 (1,03), 1,601 (0,40), 3,051 (0,52), 3,242 (1,08), 3,253 (1,11), 3,279 (2,71), 3,289 (16,00), 3,923 (0,41), 3,943 (0,40), 4,219 (0,96), 4,301 (0,97), 4,524 (0,77), 4,533 (0,76), 7,824 (1,56), 8,459 (0,67), 8,463 (0,68), 8,675 (0,48).

Ejemplo 61

rac-2-[3-([1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



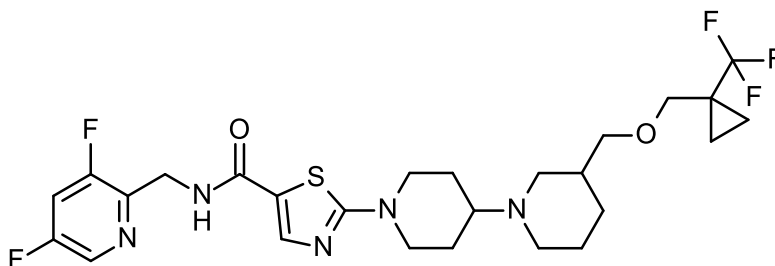
2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 300 µmol) y diclorhidrato de rac-3-([1-(difluorometil)ciclopropil]metoxi)metil)-1,4'-bipiperidina (112 mg) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 49,8 mg (100 % de pureza, 30 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 5): R_t = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 556 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,608 (6,75), 0,611 (6,72), 0,725 (3,50), 0,733 (9,17), 0,735 (8,79), 0,743 (2,54), 0,904 (0,57), 0,921 (1,21), 0,936 (1,35), 0,955 (0,59), 1,372 (0,53), 1,391 (1,17), 1,411 (1,22), 1,437 (0,65), 1,444 (0,72), 1,456 (1,67), 1,466 (1,85), 1,476 (2,47), 1,485 (1,95), 1,496 (1,74), 1,515 (0,52), 1,587 (2,51), 1,592 (2,61), 1,599 (2,32), 1,722 (1,44), 1,739 (1,01), 1,759 (2,61), 1,781 (2,25), 1,909 (1,70), 1,926 (2,76), 1,943 (1,48), 2,109 (1,17), 2,125 (2,16), 2,142 (1,16), 2,486 (1,43), 2,522 (1,19), 2,699 (1,73), 2,718 (1,60), 2,791 (1,81), 2,806 (1,75), 3,029 (2,22), 3,050 (4,07), 3,071 (2,19), 3,237 (7,84), 3,248 (8,49), 3,384 (0,66), 3,403 (16,00), 3,422 (0,65), 3,922 (3,21), 3,943 (3,05), 4,524 (6,21), 4,533 (6,24), 5,805 (2,61), 5,901 (5,22), 5,996 (2,47), 7,824 (12,56), 7,878 (1,45), 7,882 (1,55), 7,897 (2,60), 7,910 (1,53), 7,914 (1,57), 8,458 (5,72), 8,462 (5,73), 8,666 (1,94), 8,675 (3,99), 8,684 (2,01).

Ejemplo 62

rac-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-([1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi)metil]-1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



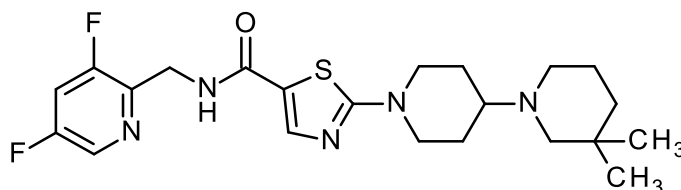
2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (110 mg, 329 μ mol) y diclorhidrato de rac-3-([1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi)metil-1,4'-bipiperidina (129 mg) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 56,0 mg (100 % de pureza, 30 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): R_t = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 574 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0,808 (7,29), 0,908 (0,91), 0,926 (1,41), 0,934 (3,81), 0,942 (9,64), 0,953 (2,74), 1,393 (1,17), 1,411 (1,23), 1,432 (0,90), 1,440 (0,99), 1,452 (1,48), 1,460 (2,20), 1,470 (2,07), 1,480 (2,36), 1,500 (0,99), 1,584 (2,93), 1,600 (2,53), 1,721 (1,36), 1,757 (2,85), 1,779 (2,43), 1,907 (1,65), 1,925 (2,68), 1,941 (1,46), 2,110 (1,18), 2,125 (2,13), 2,144 (1,12), 2,482 (1,29), 2,519 (1,31), 2,699 (1,69), 2,717 (1,59), 2,788 (1,78), 2,804 (1,71), 3,031 (2,12), 3,052 (3,86), 3,073 (2,08), 3,233 (0,60), 3,252 (5,22), 3,262 (7,02), 3,456 (0,42), 3,475 (16,00), 3,495 (0,43), 3,920 (3,15), 3,942 (3,00), 4,524 (6,08), 4,533 (6,04), 7,824 (11,55), 7,879 (1,35), 7,883 (1,50), 7,897 (2,52), 7,911 (1,45), 7,914 (1,45), 8,459 (5,46), 8,462 (5,45), 8,666 (1,84), 8,675 (3,81), 8,685 (1,89).

25 **Ejemplo 63**

N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3,3-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (50,0 mg, 150 μ mol) y diclorhidrato de 3,3-dimetil-1,4'-bipiperidina (52,3 mg) se dispusieron en 1 ml de agua. Se añadió

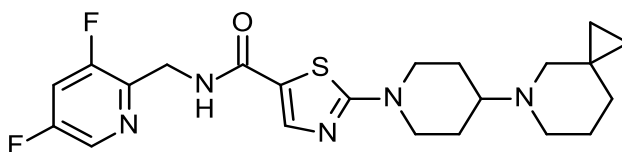
carbonato de sodio (63,4 mg, 599 μ mol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A : agua, eluyente B : acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D : acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 39 ml, eluyente B 0 a 2 min 31 ml, eluyente A 2 a 10 min de 39 ml a 15 ml y eluyente B de 31 ml a 55 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 37,0 mg (100 % de pureza, 55 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO–d₆) δ [ppm]: 0,882 (16,00), 1,150 (0,79), 1,160 (1,14), 1,170 (0,89), 1,468 (1,40), 1,479 (1,32), 1,488 (1,33), 1,729 (0,86), 1,747 (0,73), 2,097 (2,01), 2,392 (0,76), 2,473 (0,61), 3,034 (0,54), 3,038 (0,63), 3,056 (1,10), 3,076 (0,63), 3,080 (0,54), 3,902 (0,87), 3,923 (0,82), 4,520 (1,58), 4,529 (1,56), 7,826 (3,86), 7,894 (0,42), 7,898 (0,44), 7,911 (0,63), 7,913 (0,67), 7,926 (0,43), 7,930 (0,43), 8,464 (1,64), 8,468 (1,59), 8,699 (0,51), 8,709 (1,03), 8,719 (0,50).

20 **Ejemplo 64**

2-[4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)piperidin-1-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



2-bromo-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (200 mg, 599 μ mol) y diclohidrato de 5-(piperidin-4-il)-5-azaespiro[2,5]octano (180 mg) se dispusieron en 2 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio (254 mg, 2,39 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua

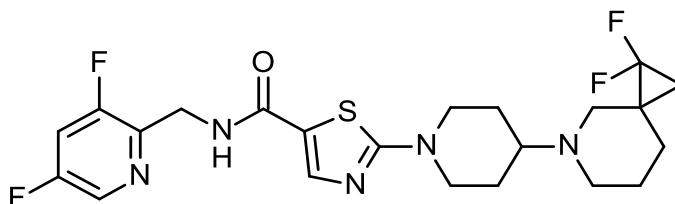
(80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 108 mg (100 % de pureza, 40 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: δ 8,70 (t, ^1H), 8,46 (d, ^1H), 7,94–7,89 (m, ^1H), 7,82 (s, ^1H), 4,52 (d, 2H), 3,90 (d br, 2H), 3,08–3,02 (m, 2H), 2,47–2,40 (m, 3H), 2,19 (s, 2H) 1,77 (d br, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,50–1,40 (m, 2H), 1,24 (t, 2H), 0,28–0,21 (m, 4H).

Ejemplo 65

rac-2-[4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)piperidin-1-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



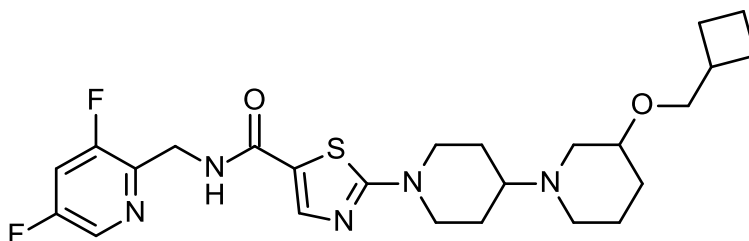
2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 299 μ mol) y diclorhidrato de *rac*-1,1-difluoro-5-(piperidin-4-il)-5-azaespiro[2,5]octano (104 mg) se dispusieron en 1 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio (127 mg, 1,20 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 62,0 mg (100 % de pureza, 43 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): R_t = 1,56 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: δ 8,71 (t, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 7,94–7,89 (m, ¹H), 7,83 (s, ¹H), 4,52 (d, 2H), 3,92 (d br, 2H), 3,10–3,02 (m, 2H), 2,67–2,57 (m, 3H), 2,44–2,37 (m, 2H), 1,78 (t br, 2H), 1,60 (m, ¹H), 1,53–1,42 (m, 5H), 1,26–1,14 (m, 2H).

Ejemplo 66

- 5 *rac*-2-[3-(ciclobutilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



- A una solución de N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (50,0 mg, 142 μmol) y clorhidrato de *rac*-3-(ciclobutilmetoxi)piperidina (58,4 mg, 284 μmol) en 5 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente N,N-diisopropiletilamina (49 μl, 280 μmol) y ácido acético (12 μl, 210 μmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (36,1 mg, 170 μmol) y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 1,5 h se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (36,1 mg, 170 μmol) y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 5,00 mg (100 % de pureza, 7 % d. t.) del compuesto del título.

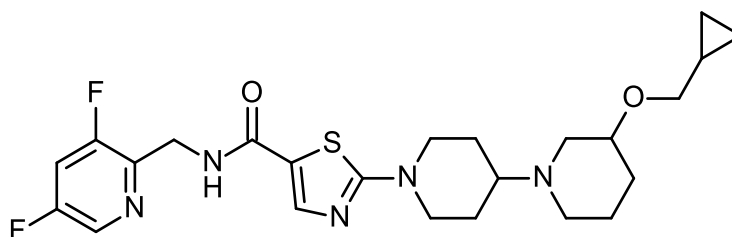
LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 506 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,009 (0,53), 1,016 (0,59), 1,029 (1,45), 1,036 (1,37), 1,053 (1,53), 1,066 (0,71), 1,074 (0,56), 1,316 (0,60), 1,337 (1,44), 1,357 (1,50), 1,376 (0,65), 1,453 (0,95), 1,472 (2,73), 1,492 (2,83), 1,511 (1,08), 1,610 (1,84), 1,632 (1,99), 1,643 (3,00),

1,657 (3,90), 1,672 (3,26), 1,685 (1,32), 1,759 (3,93), 1,781 (4,11), 1,796 (2,12), 1,808 (3,21),
 1,822 (4,29), 1,836 (2,48), 1,840 (1,45), 1,849 (0,87), 1,854 (0,98), 1,867 (0,44), 1,890 (1,64),
 1,904 (1,62), 1,919 (1,99), 1,931 (3,81), 1,945 (6,23), 1,953 (3,44), 1,961 (4,23), 1,974 (1,09),
 2,059 (1,35), 2,073 (2,48), 2,092 (1,33), 2,403 (1,00), 2,415 (2,19), 2,427 (2,80), 2,440 (2,11),
 5 2,452 (0,94), 2,564 (1,15), 2,652 (2,37), 2,669 (1,88), 2,942 (1,96), 2,954 (1,82), 3,018 (2,55),
 3,038 (4,84), 3,058 (2,54), 3,205 (1,36), 3,214 (1,73), 3,221 (2,34), 3,229 (1,64), 3,237 (1,32),
 3,244 (0,74), 3,293 (0,74), 3,354 (1,90), 3,365 (2,08), 3,370 (5,42), 3,382 (7,32), 3,394 (5,38),
 3,399 (2,01), 3,410 (1,64), 3,929 (3,33), 3,949 (3,21), 4,520 (6,95), 4,530 (6,93), 7,828 (16,00),
 7,894 (1,82), 7,898 (1,94), 7,913 (2,92), 7,926 (1,83), 7,930 (1,88), 8,465 (7,15), 8,468 (7,02),
 10 8,701 (2,24), 8,711 (4,57), 8,721 (2,24).

Ejemplo 67

rac-2-[3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



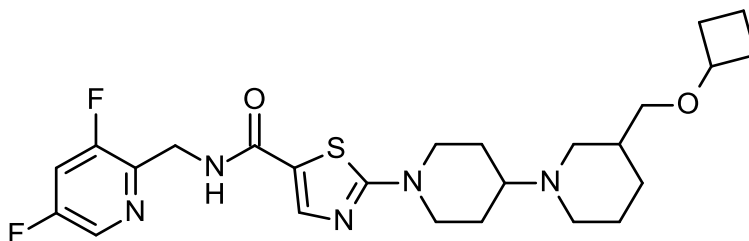
15 2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (60,8 mg, 182 μ mol) y
 diclorhidrato de *rac*-3-(ciclopropilmetoxi)-1,4'-bipiperidina (50,0 mg) se combinaron y se
 agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A
 continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase
 orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el
 20 evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa
 (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A:
 agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua
 (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400
 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15
 25 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml
 eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el
 tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se
 obtuvieron 20,0 mg (100 % de pureza, 22 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,114 (2,20), 0,122 (7,19), 0,129 (7,41), 0,137 (2,33), 0,410 (2,11), 0,416 (6,34), 0,419 (6,12), 0,430 (6,52), 0,433 (6,08), 0,439 (1,85), 0,923 (1,53), 0,935 (2,28), 0,947 (1,44), 1,024 (0,64), 1,038 (1,55), 1,060 (1,59), 1,075 (0,78), 1,316 (0,66), 1,336 (1,50), 1,357 (1,60), 1,376 (0,70), 1,451 (1,00), 1,471 (2,74), 1,482 (2,39), 1,491 (2,85), 1,499 (1,88), 1,511 (1,16), 1,610 (1,97), 1,633 (1,67), 1,758 (3,91), 1,777 (3,38), 1,886 (1,71), 1,900 (1,62), 1,926 (2,05), 1,942 (3,48), 1,959 (2,11), 2,062 (1,42), 2,077 (2,57), 2,095 (1,40), 2,423 (0,62), 2,520 (1,90), 2,558 (1,22), 2,652 (2,62), 2,669 (2,02), 2,943 (2,00), 2,956 (1,92), 3,018 (2,70), 3,037 (5,11), 3,057 (2,70), 3,240 (13,81), 3,251 (14,04), 3,264 (2,67), 3,271 (1,87), 3,280 (1,60), 3,288 (1,56), 3,344 (0,84), 3,927 (3,48), 3,946 (3,30), 4,520 (7,38), 4,529 (7,39), 7,827 (16,00), 7,895 (1,83), 7,899 (1,91), 7,915 (3,15), 7,927 (1,89), 7,931 (1,94), 8,465 (7,46), 8,469 (7,11), 8,702 (2,42), 8,711 (4,84), 8,721 (2,39).

Ejemplo 68

rac-2-{3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



15

2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 299 μmol) y diclorhidrato de *rac*-3-[(ciclobutiloxi)metil]-1,4'-bipiperidina (144 mg) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda: 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 38,0 mg (100 % de pureza, 25 % d. t.) del compuesto del título.

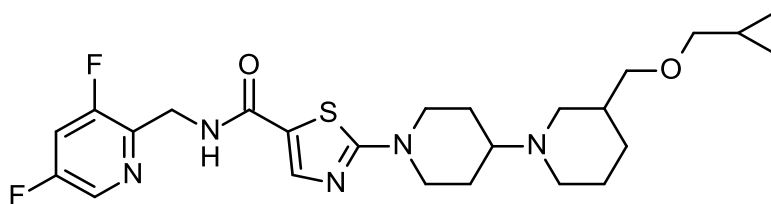
25

LC–MS (Método 1): $R_t = 1,11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO– d_6) δ [ppm]: 0,880 (0,72), 0,897 (1,70), 0,913 (1,85), 0,932 (0,78), 1,361 (0,72), 1,381 (1,75), 1,387 (1,75), 1,404 (2,77), 1,418 (3,45), 1,435 (3,99), 1,443 (2,72), 1,450 (3,84), 1,463 (3,80), 1,483 (2,61), 1,574 (4,23), 1,588 (6,01), 1,604 (4,37), 1,622 (1,30), 1,659 (1,93), 1,753 (6,08), 1,761 (6,58), 1,768 (6,61), 1,774 (6,32), 1,804 (0,59), 1,883 (2,18), 1,900 (3,68), 1,917 (1,93), 2,099 (5,66), 2,113 (7,26), 2,131 (2,89), 2,522 (1,55), 2,691 (2,43), 2,709 (2,25), 2,788 (2,57), 2,802 (2,45), 3,022 (3,24), 3,041 (6,13), 3,061 (3,30), 3,084 (4,70), 3,098 (4,88), 3,101 (5,01), 3,111 (4,67), 3,117 (2,12), 3,127 (1,53), 3,294 (0,66), 3,357 (0,67), 3,793 (0,85), 3,805 (3,00), 3,818 (4,35), 3,829 (2,93), 3,842 (0,82), 3,924 (4,69), 3,945 (4,39), 4,520 (8,81), 4,529 (8,73), 7,827 (16,00), 7,896 (1,92), 7,911 (3,69), 7,926 (1,86), 8,464 (7,34), 8,467 (7,27), 8,700 (2,70), 8,709 (5,37), 8,719 (2,66).

Ejemplo 69

rac–2–{3–[(ciclopropilmetoxi)metil][1,4’–bipiperidin]–1’–il}–*N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–1,3–tiazol–5–carboxamida



15

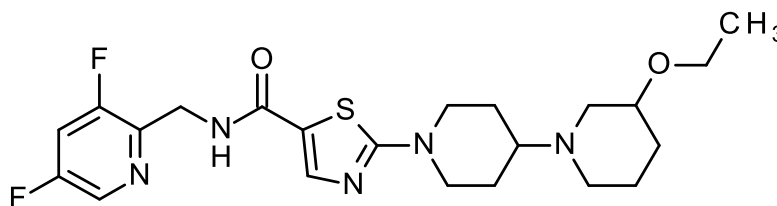
2–bromo–*N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–1,3–tiazol–5–carboxamida (50,9 mg, 152 μ mol) y diclorhidrato de *rac*–3–[(ciclopropilmetoxi)metil]–1,4’–bipiperidina (44,0 mg) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 15,0 mg (100 % de pureza, 19 % d. t.) del compuesto del título.

30 LC–MS (Método 1): $R_t = 1,12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,118 (2,25), 0,126 (9,10), 0,134 (9,17), 0,142 (2,22), 0,419 (2,38), 0,426 (7,33), 0,427 (7,44), 0,439 (7,57), 0,441 (7,33), 0,448 (1,98), 0,889 (0,73), 0,904 (1,72), 0,922 (2,00), 0,947 (2,51), 0,958 (2,65), 0,969 (1,73), 0,978 (0,81), 1,369 (0,75), 1,388 (1,75), 1,409 (1,76), 1,428 (1,26), 1,435 (1,20), 1,447 (2,46), 1,467 (3,67), 1,487 (2,56), 1,507 (0,71), 1,573 (2,43), 1,579 (2,59), 1,593 (4,27), 1,609 (2,19), 1,705 (1,94), 1,766 (3,63), 1,894 (2,27), 1,911 (3,77), 1,928 (1,94), 2,099 (1,66), 2,114 (3,06), 2,132 (1,60), 2,526 (1,44), 2,701 (2,49), 2,719 (2,26), 2,802 (2,62), 2,817 (2,51), 3,026 (3,23), 3,045 (6,22), 3,064 (3,23), 3,147 (0,41), 3,165 (13,68), 3,176 (13,45), 3,191 (1,65), 3,206 (5,08), 3,219 (9,08), 3,228 (5,08), 3,234 (1,95), 3,244 (1,30), 3,296 (0,60), 3,923 (4,82), 3,944 (4,45), 4,521 (8,96), 4,530 (8,75), 7,827 (16,00), 7,893 (2,03), 7,896 (2,11), 7,911 (3,75), 7,924 (2,05), 7,928 (2,02), 8,464 (8,06), 8,467 (7,70), 8,700 (2,76), 8,710 (5,37), 8,719 (2,62).

Ejemplo 70

rac-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-etoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



15

A una solución de N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (50,0 mg, 142 μmol) y *rac*-3-etoxipiperidina (36,7 mg, 284 μmol) en 5 ml de diclorometano se añadió ácido acético (12 μl, 210 μmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (36,1 mg, 170 μmol) y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 15,0 mg (100 % de pureza, 23 % d. t.) del compuesto del título

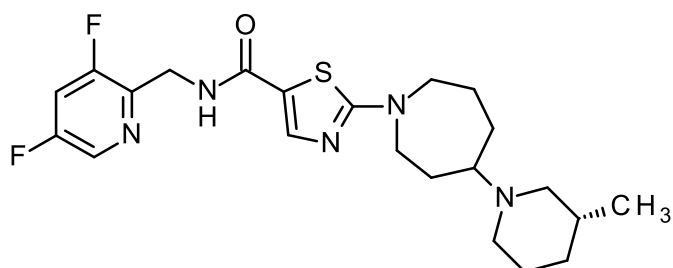
30

LC–MS (Método 1): $R_t = 0,94$ min; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,021 (0,44), 1,035 (0,92), 1,042 (0,86), 1,057 (8,38), 1,068 (16,00), 1,080 (8,12), 1,320 (0,40), 1,342 (0,87), 1,360 (0,89), 1,472 (1,63), 1,492 (1,70), 1,511 (0,65), 1,611 (1,11), 1,617 (0,92), 1,627 (0,80), 1,634 (1,00), 1,759 (2,28), 1,778 (1,99), 1,887 (0,97), 1,901 (0,93), 1,935 (1,27), 1,951 (2,00), 1,967 (1,30), 2,062 (0,81), 2,076 (1,56), 2,080 (1,49), 2,095 (0,84), 2,523 (1,00), 2,561 (0,76), 2,652 (1,54), 2,670 (1,13), 2,938 (1,14), 2,949 (1,07), 3,019 (1,52), 3,038 (2,87), 3,058 (1,56), 3,221 (0,46), 3,228 (0,88), 3,235 (1,05), 3,244 (1,46), 3,251 (1,03), 3,259 (0,83), 3,266 (0,45), 3,346 (0,70), 3,351 (0,76), 3,423 (0,98), 3,427 (1,06), 3,434 (1,21), 3,438 (4,04), 3,450 (6,06), 3,461 (4,04), 3,465 (1,20), 3,473 (1,09), 3,477 (0,96), 3,927 (1,96), 3,948 (1,87), 4,521 (4,14), 4,530 (4,13), 7,828 (11,05), 7,895 (1,16), 7,899 (1,24), 7,912 (1,70), 7,914 (1,80), 7,927 (1,19), 7,931 (1,24), 8,465 (4,56), 8,469 (4,52), 8,702 (1,37), 8,712 (2,80), 8,721 (1,38).

Ejemplo 71

N -[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-{4-[(3R)-3-metilpiperidin-1-il]azepan-1-il}-1,3-tiazol-5-carboxamida



2-bromo- N -[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (70,0 mg, 209 μ mol) y diclorhidrato de 4-[(3R)-3-metilpiperidin-1-il]azepano (48,8 mg) se dispusieron en 1 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio (88,8 mg, 838 μ mol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el

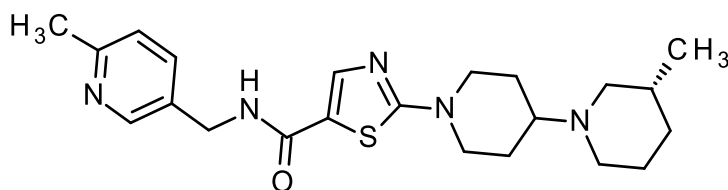
tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 38,0 mg (100 % de pureza, 40 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): $R_t = 1,80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO– d_6) δ [ppm]: 0,763 (0,66), 0,790 (11,01), 0,794 (11,81), 0,800 (12,77), 0,805 (11,44), 1,354 (1,54), 1,368 (3,05), 1,373 (2,83), 1,387 (2,70), 1,409 (1,20), 1,488 (1,52), 1,534 (2,35), 1,556 (2,32), 1,593 (2,70), 1,614 (2,01), 1,688 (1,57), 1,705 (1,69), 1,722 (0,79), 1,740 (1,27), 1,757 (4,10), 1,773 (4,04), 1,790 (2,51), 1,894 (3,01), 2,065 (1,69), 2,383 (1,59), 2,399 (2,60), 2,417 (1,27), 2,599 (4,31), 2,615 (3,21), 3,354 (1,52), 3,378 (2,77), 3,397 (2,73), 3,655 (1,75), 4,519 (7,77), 4,528 (7,74), 7,825 (16,00), 7,893 (1,86), 7,897 (1,91), 7,909 (3,18), 7,924 (1,95), 7,928 (1,92), 8,463 (7,52), 8,467 (7,26), 8,646 (2,37), 8,656 (4,74), 8,665 (2,33).

Ejemplo 72

2–[(3*R*)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–*N*–[(6–metilpiridin–3–il)metil]–1,3–tiazol–5–carboxamida



15

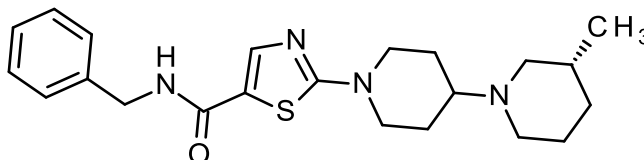
A una solución de diclorhidrato de ácido 2–[(3*R*)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–1,3–tiazol–5–carboxílico (100 mg, 262 μ mol) y 1–(6–metilpiridin–3–il)metanamina (35,1 mg, 288 μ mol) en 5 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*–diisopropiletilamina (180 μ l, 1,0 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (86 μ l, al 50% en acetato de etilo, 290 μ mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 19,0 mg (100 % de pureza, 18 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): $R_t = 0,55$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 412$ $[M-H]^-$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,799 (0,74), 0,811 (7,56), 0,822 (8,04), 1,388 (0,65), 1,408 (0,66), 1,466 (1,03), 1,490 (1,23), 1,508 (0,93), 1,519 (0,60), 1,525 (0,54), 1,564 (0,83), 1,580 (0,51), 1,586 (0,67), 1,615 (0,70), 1,636 (0,67), 1,732 (0,88), 1,750 (1,63), 1,767 (2,09), 1,783 (1,34), 2,032 (0,52), 2,046 (0,96), 2,050 (0,94), 2,065 (0,52), 2,431 (16,00), 2,470 (0,64), 2,720 (0,87), 2,734 (1,57), 2,751 (0,74), 3,026 (1,11), 3,044 (1,97), 3,064 (1,13), 3,924 (1,42), 3,945 (1,35), 4,349 (3,74), 4,359 (3,72), 7,196 (2,33), 7,210 (2,52), 7,556 (1,53), 7,560 (1,54), 7,570 (1,45), 7,573 (1,43), 7,795 (6,86), 8,366 (2,40), 8,370 (2,40), 8,711 (0,92), 8,721 (1,84), 8,731 (0,92).

10 Ejemplo 73

N-bencil-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



A una solución de clorhidrato de ácido 2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico (50,0 mg, 145 μ mol) y 1-fenilmetanamina (17 μ l, 160 μ mol) en 5 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (100 μ l, 580 μ mol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (47 μ l, al 50% en acetato de etilo, 160 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 25,0 mg (100 % de pureza, 43 % d. t.) del compuesto del título.

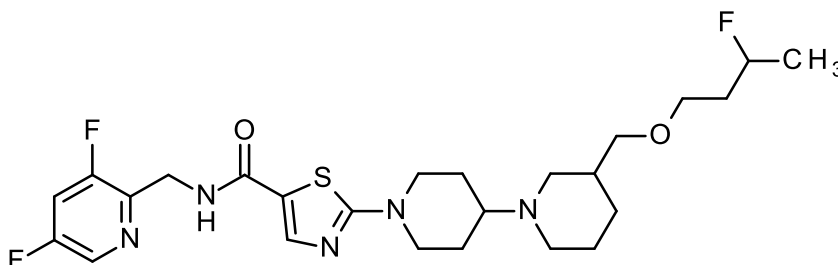
LC–MS (Método 1): $R_t = 1,04$ min; MS (ESI^{pos}): $m/z = 399$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,785 (0,53), 0,791 (0,62), 0,815 (14,94), 0,826 (16,00), 0,844 (0,63), 0,851 (0,53), 1,372 (0,52), 1,393 (1,35), 1,407 (0,92), 1,413 (1,45), 1,433 (0,62), 1,458 (0,78), 1,477 (2,21), 1,496 (2,75), 1,513 (2,00), 1,531 (1,04), 1,542 (0,63), 1,567

(1,74), 1,572 (1,34), 1,583 (1,05), 1,589 (1,39), 1,617 (1,47), 1,638 (1,39), 1,739 (1,91), 1,757 (3,65), 1,773 (4,17), 1,788 (2,83), 2,038 (1,12), 2,053 (2,08), 2,056 (2,04), 2,071 (1,14), 2,471 (1,17), 2,477 (0,82), 2,724 (1,87), 2,736 (3,43), 2,754 (1,63), 3,030 (2,28), 3,048 (4,18), 3,068 (2,31), 3,929 (3,15), 3,951 (2,98), 4,387 (7,95), 4,397 (7,93), 7,225 (1,22), 7,237 (3,31), 7,248 (2,13), 7,277 (4,54), 7,289 (8,70), 7,310 (6,60), 7,322 (7,31), 7,336 (2,52), 7,822 (11,60), 8,684 (1,68), 8,694 (3,35), 8,704 (1,70).

Ejemplo 74

diamix-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-({[3-fluorbutil]oxi}metil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



10

2-bromo-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 299 μ mol) y diclorhidrato de *diamix*-3-[(3-fluorbutoxi)metil]-1,4'-bipiperidina (92,4 mg) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 45,0 mg (100 % de pureza, 29 % d. t.) del compuesto del título.

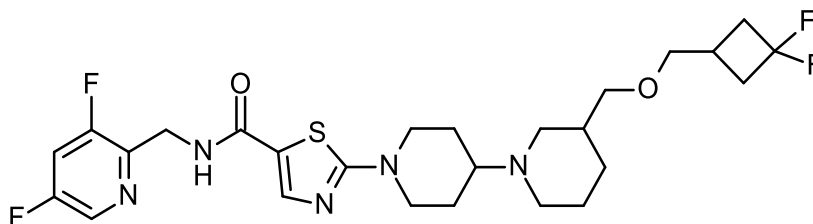
25 LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,894 (0,51), 0,910 (1,21), 0,927 (1,31), 0,946 (0,55), 1,231 (1,01), 1,249 (9,88), 1,259 (9,97), 1,289 (9,92), 1,300 (9,69), 1,367 (0,53), 1,387 (1,24), 1,407 (1,28), 1,426 (0,92), 1,434 (0,92), 1,445 (1,68), 1,455 (1,93), 1,465 (2,52), 1,476 (2,04),

1,485 (1,80), 1,493 (0,81), 1,504 (0,53), 1,574 (1,89), 1,589 (2,71), 1,595 (2,68), 1,698 (1,15),
 1,710 (1,65), 1,721 (1,89), 1,729 (1,76), 1,734 (1,74), 1,742 (2,56), 1,752 (3,56), 1,758 (3,71),
 1,768 (3,79), 1,771 (3,66), 1,777 (3,74), 1,780 (3,74), 1,787 (2,97), 1,799 (1,97), 1,808 (0,76),
 1,900 (1,21), 1,915 (2,14), 1,931 (1,08), 2,101 (1,15), 2,115 (2,11), 2,133 (1,13), 2,485 (1,36),
 5 2,522 (1,14), 2,698 (1,78), 2,716 (1,64), 2,788 (1,77), 2,804 (1,72), 3,023 (2,35), 3,043 (4,47),
 3,064 (2,31), 3,181 (0,85), 3,197 (1,94), 3,209 (5,46), 3,221 (4,27), 3,231 (1,98), 3,237 (1,28),
 3,247 (0,88), 3,368 (0,58), 3,378 (1,01), 3,384 (1,18), 3,387 (0,79), 3,394 (1,92), 3,401 (3,11),
 3,411 (4,27), 3,421 (2,19), 3,428 (1,41), 3,431 (1,34), 3,441 (1,12), 3,444 (0,79), 3,457 (0,56),
 3,921 (3,36), 3,943 (3,18), 4,521 (6,49), 4,530 (6,43), 4,687 (0,71), 4,698 (0,98), 4,708 (0,96),
 10 4,718 (0,66), 4,769 (0,74), 4,780 (1,12), 4,790 (1,10), 4,800 (0,71), 7,828 (16,00), 7,892 (1,77),
 7,896 (1,83), 7,909 (2,66), 7,911 (2,78), 7,924 (1,78), 7,928 (1,78), 8,463 (7,00), 8,467 (6,72),
 8,701 (2,17), 8,710 (4,39), 8,720 (2,11).

Ejemplo 75

rac-2-(3-[[[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]metil]{1,4'-bipiperidin}-1'-il)-N-[(3,5-
 15 difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



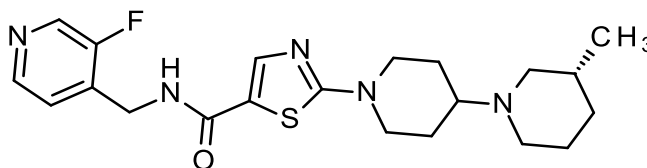
2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 299 μ mol) y
 diclorhidrato de *rac*-3-[[[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]metil]-1,4'-bipiperidina (286 mg) se
 combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0
 20 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con
 diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se
 concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC
 preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm;
 eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D:
 25 acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud
 de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente
 B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12
 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en
 todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron.
 30 Se obtuvieron 42,0 mg (100 % de pureza, 25 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): $R_t = 1,20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 556$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,911 (0,78), 0,928 (1,72), 0,945 (1,85), 0,963 (0,81), 1,374 (0,78), 1,394 (1,76), 1,414 (1,76), 1,434 (1,28), 1,441 (1,17), 1,454 (2,40), 1,466 (2,42), 1,473 (3,58), 1,486 (2,51), 1,493 (2,58), 1,596 (3,83), 1,731 (2,04), 1,759 (4,07), 1,917 (2,39), 1,935 (3,91), 1,952 (2,04), 2,110 (1,73), 2,126 (3,13), 2,144 (1,58), 2,261 (0,89), 2,274 (1,32), 2,295 (3,70), 2,317 (5,95), 2,336 (3,61), 2,485 (2,03), 2,521 (1,62), 2,564 (2,23), 2,574 (2,41), 2,578 (2,59), 2,587 (3,86), 2,601 (2,66), 2,611 (2,16), 2,701 (2,47), 2,719 (2,29), 2,789 (2,63), 2,804 (2,46), 3,029 (3,08), 3,050 (5,72), 3,070 (3,05), 3,231 (0,68), 3,247 (9,82), 3,258 (11,25), 3,358 (0,88), 3,381 (7,63), 3,389 (5,10), 3,405 (0,86), 3,921 (4,65), 3,943 (4,34), 4,524 (8,79), 4,534 (8,71), 7,823 (16,00), 7,878 (1,95), 7,882 (2,02), 7,897 (3,64), 7,910 (1,95), 7,914 (2,00), 8,458 (7,56), 8,462 (7,46), 8,665 (2,65), 8,674 (5,27), 8,684 (2,62).

Ejemplo 76

N–[(3–fluoropiridin–4–il)metil]–2–[(3*R*)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida



15

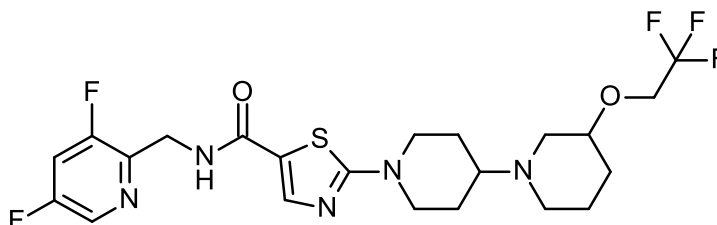
A una solución de clorhidrato de ácido 2–[(3*R*)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–1,3–tiazol–5–carboxílico (100 mg, 262 μ mol) y 1–(3–fluoropiridin–4–il)metanamina (36,3 mg, 288 μ mol) en 5 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*–diisopropiletilamina (180 μ l, 1,0 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (86 μ l, al 50% en acetato de etilo, 290 μ mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 21,0 mg (100 % de pureza, 19 % d. t.) del compuesto del título.

30 LC–MS (Método 1): $R_t = 0,82$ min; MS (ESI_{neg}): $m/z = 416$ $[M-H]^-$.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,788 (0,58), 0,814 (15,04), 0,825 (16,00), 0,842 (0,70), 1,371 (0,56), 1,392 (1,36), 1,412 (1,46), 1,432 (0,62), 1,473 (2,29), 1,493 (2,88), 1,511 (2,09), 1,568 (1,79), 1,589 (1,42), 1,618 (1,54), 1,640 (1,49), 1,738 (1,72), 1,756 (3,14), 1,773 (4,60), 1,792 (2,86), 2,037 (1,07), 2,056 (2,00), 2,071 (1,12), 2,425 (0,56), 2,520 (1,70), 2,653 (0,50), 2,726 (1,87), 2,738 (3,35), 2,757 (1,60), 3,042 (2,38), 3,059 (4,22), 3,080 (2,39), 3,287 (0,93), 3,937 (3,04), 3,959 (2,92), 4,466 (7,56), 4,476 (7,60), 7,336 (2,33), 7,345 (3,35), 7,355 (2,45), 7,859 (12,63), 8,383 (4,52), 8,391 (4,59), 8,511 (6,60), 8,513 (6,51), 8,819 (1,88), 8,829 (3,81), 8,839 (1,85).

Ejemplo 77

10 *rac-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida*



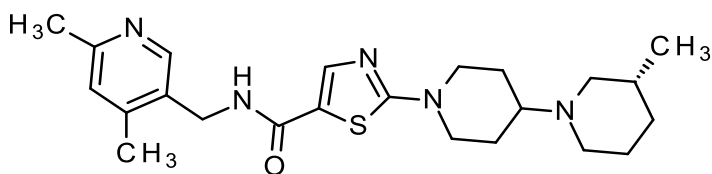
A una solución de *N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida* (50,0 mg, 142 μmol) y *rac-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidina* (52,0 mg, 284 μmol) en 5 ml de diclorometano se añadió ácido acético (12 μl, 210 μmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (36,1 mg, 170 μmol) y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 1,5 h se añadió más triacetoxiborhidruro de sodio (36,1 mg, 170 μmol) y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 7,00 mg (100 % de pureza, 9 % d. t.) del compuesto del título

30 LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 520 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,124 (1,34), 1,147 (1,39), 1,160 (0,64), 1,343 (1,36), 1,365 (1,39), 1,475 (1,80), 1,496 (2,67), 1,516 (1,84), 1,637 (1,77), 1,658 (1,46), 1,758 (3,69), 1,777 (3,15), 1,916 (1,56), 2,015 (1,74), 2,032 (2,94), 2,048 (1,77), 2,106 (1,29), 2,120 (2,39), 2,138 (1,28), 2,423 (0,93), 2,565 (2,35), 2,584 (0,93), 2,640 (1,95), 2,652 (2,04), 2,658 (1,76), 2,969 (1,90), 2,981 (1,80), 3,025 (2,41), 3,045 (4,81), 3,065 (2,50), 3,282 (1,41), 3,289 (0,62), 3,345 (1,02), 3,350 (0,92), 3,447 (1,28), 3,455 (1,66), 3,462 (2,19), 3,470 (1,56), 3,478 (1,17), 3,934 (3,16), 3,953 (3,03), 4,042 (1,46), 4,049 (1,60), 4,058 (4,17), 4,065 (4,12), 4,073 (4,05), 4,081 (3,91), 4,096 (1,27), 4,520 (6,74), 4,529 (6,68), 7,828 (16,00), 7,895 (1,76), 7,900 (1,83), 7,915 (2,87), 7,927 (1,78), 7,931 (1,82), 8,465 (6,78), 8,469 (6,85), 8,703 (2,10), 8,712 (4,35), 8,722 (2,21).

Ejemplo 78

N-[(4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



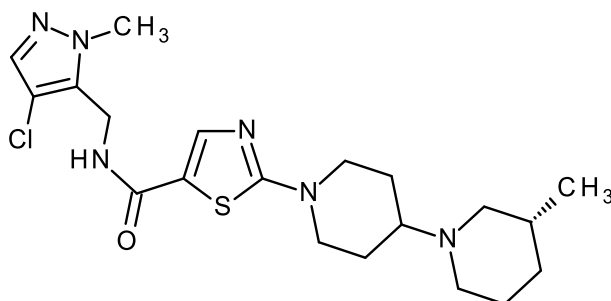
A una solución de clorhidrato de ácido 2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 262 μmol) y 1-(4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina (39,2 mg, 288 μmol) en 5 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (180 μl, 1,0 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (86 μl, al 50% en acetato de etilo, 290 μmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.); flujo total: 80 ml/min; temperatura ambiente; longitud de onda 200–400 nm, inyección completa; perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 8,00 mg (100 % de pureza, 7 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): *R*_t = 0,53 min; MS (ESI^{neg}): *m/z* = 426 [*M*–H][–].

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,149 (0,57), 0,146 (0,57), 0,808 (8,12), 0,825 (8,74), 1,382 (0,62), 1,413 (0,76), 1,422 (0,69), 1,465 (1,17), 1,486 (1,46), 1,494 (1,54), 1,513 (0,97), 1,559 (0,97), 1,601 (0,93), 1,640 (0,67), 1,724 (1,01), 1,751 (2,71), 1,776 (1,44), 1,786 (1,36), 2,023 (0,58), 2,045 (0,99), 2,073 (0,56), 2,263 (16,00), 2,327 (0,71), 2,366 (1,24), 2,386 (15,84), 2,459 (0,67), 2,669 (0,76), 2,674 (0,57), 2,710 (2,03), 2,736 (1,41), 3,013 (1,10), 3,039 (1,91), 3,070 (1,13), 3,294 (2,40), 3,916 (1,56), 3,949 (1,50), 4,352 (3,75), 4,366 (3,82), 7,051 (3,86), 7,802 (8,23), 8,243 (4,42), 8,518 (0,89), 8,532 (1,87), 8,546 (0,89).

Ejemplo 79

N-[(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



30,9 mg (0,10 mmol) de 2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico, 53,2 mg (0,14 mmol) de HATU y 50 µl de 4-metilmorfolina se disolvieron en 0,7 ml de DMF y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió la solución a 29,2 mg (0,20 mmol) de 1-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-metanamina, que se dispuso en una cavidad de una placa de multititulación de 96 cavidades y la placa de multititulación se cerró y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadieron 0,2 ml de agua, se filtraron y el filtrado se separó por LC-MS preparativa de acuerdo con uno de los métodos siguientes en sus componentes:

Métodos de LC-MS preparativa:

Instrumento MS: Waters, Instrumento HPLC: Waters (columna Waters X-Bridge C₁₈, 19 mm x 50 mm, 5 µm, eluyente A: agua + 0,375% de amoníaco, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,375% de amoníaco con gradiente; flujo: 40 ml/min; detección UV: DAD; 210 – 400 nm).

o alternativamente:

Instrumento MS: Waters, Instrumento HPLC: Waters (columna Phenomenex Luna 5µ C₁₈(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 mm, eluyente A: agua + 0,0375% de ácido fórmico, eluyente B:

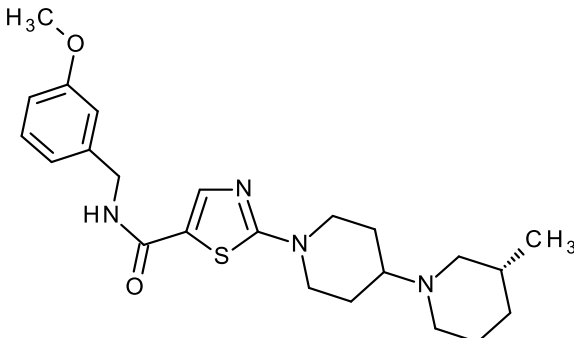
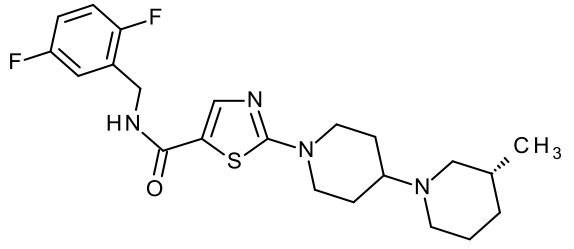
acetonitrilo (ULC) + 0,0375% de ácido fórmico con gradiente; flujo: 40 ml/min; detección UV: DAD; 210 – 400 nm).

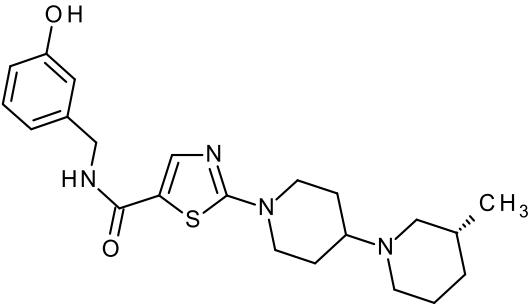
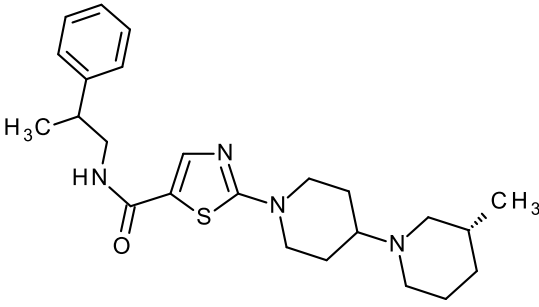
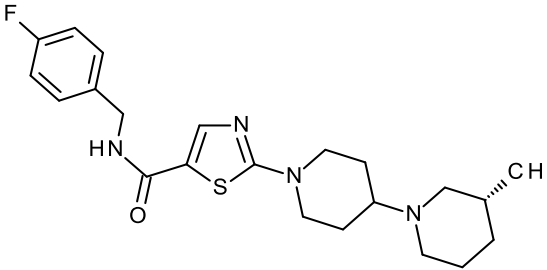
Se obtuvieron so 27,7 mg (63% d. t., pureza del 96%) del compuesto del título.

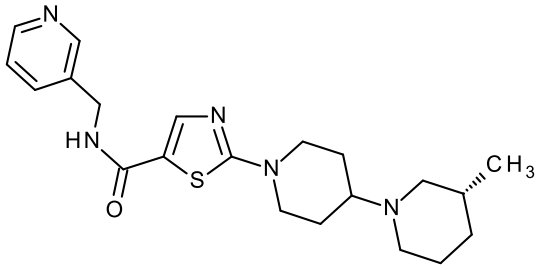
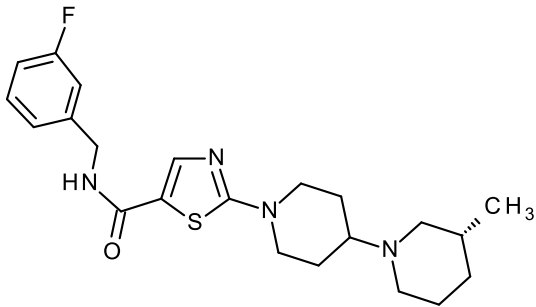
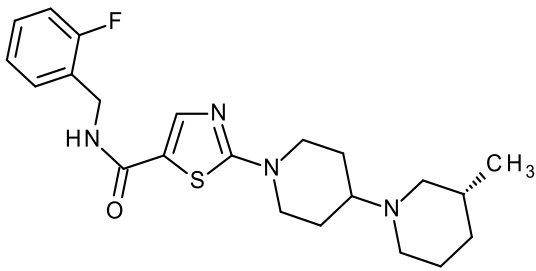
LC–MS (Método 6, ESIPos): $R_t = 0,69$ min; $m/z = 437$ ($M+H$)⁺.

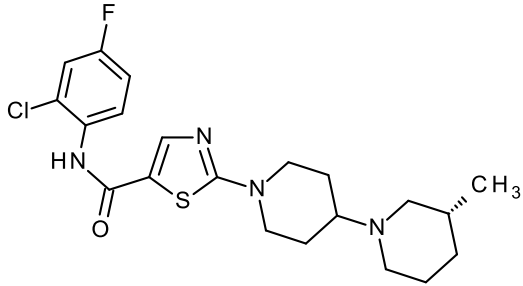
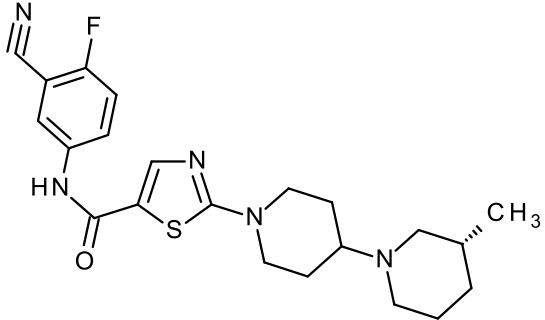
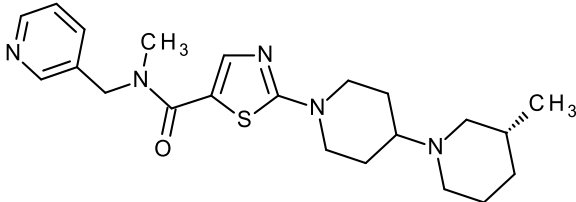
- 5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,90 (d, 3H), 1,03–1,15 (m, ¹H), 1,60–1,90 (m, 6H), 2,05–2,14 (m, 2H), 2,56–2,65 (m, ¹H), 2,80–2,91 (m, ¹H), 3,12 (br. t, 2H), 3,33 (br. d, ¹H), 3,36–3,51 (m, ¹H, parcialmente cubierto por H₂O), 3,82 (s, 3H), 4,08 (br. d, 2H), 4,45 (d, 2H), 7,49 (s, ¹H), 7,85 (s, ¹H), 8,68 (t, ¹H), 8,96–9,04 (m, ¹H).

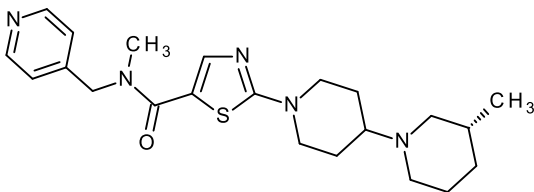
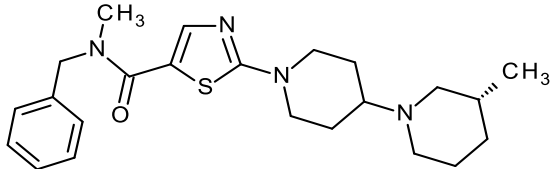
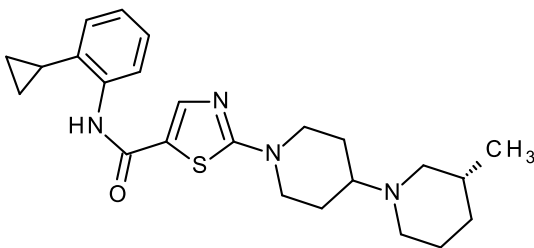
- De modo sintético paralelo análogo al Ejemplo 79, se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos 80 a 98 a partir de ácido 2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y la correspondiente amina o su sal:

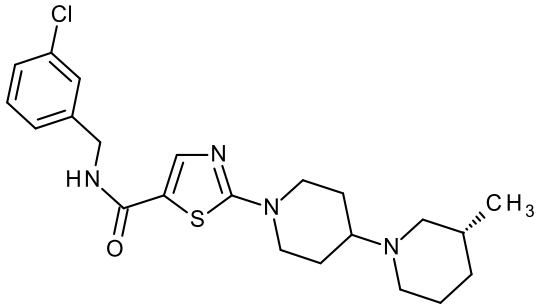
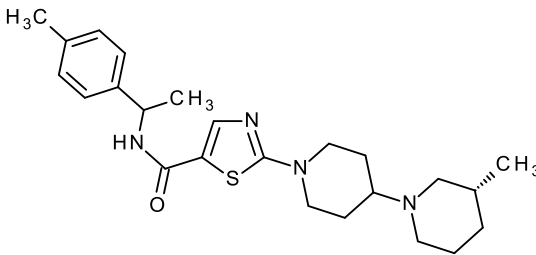
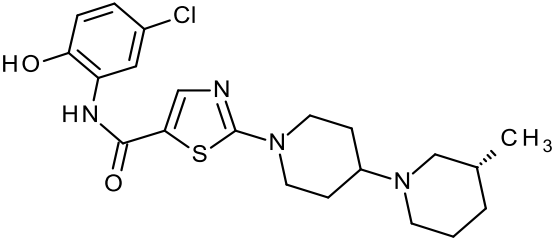
Ejemplo	IUPAC–Nombre / estructura (rendimiento; pureza)	LC–MS (Método 6)
80	<i>N</i>-(3-metoxibencil)-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  (66% d. t.; pureza del 94%)	$R_t = 0,73$ min; $m/z = 429$ ($M+H$) ⁺
81	<i>N</i>-(2,5-difluorobencil)-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  (16% d. t.; pureza del 100%)	$R_t = 0,75$ min; $m/z = 435$ ($M+H$) ⁺

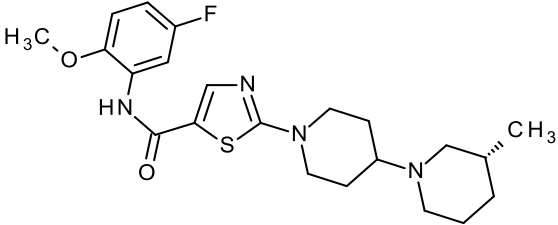
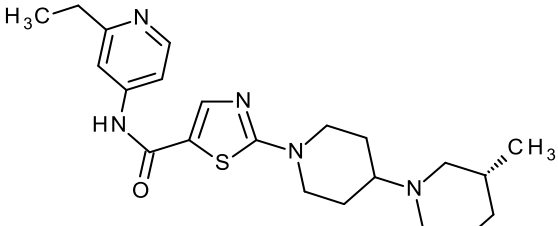
Ejemplo	IUPAC–Nombre / estructura (rendimiento; pureza)	LC–MS (Método 6)
82	<i>N</i>–(3–hidroxibencil)–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida  (67% d. t.; pureza del 90%)	R _t = 0,66 min; m/z = 415 (M+H) ⁺
83	<i>rel</i>–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–<i>N</i>–[(2<i>R</i>)–2–fenilpropil]–1,3–tiazol–5–carboxamida (2 diastereómeros)  (50% d. t.; pureza del 98%)	R _t = 0,76 min; m/z = 427 (M+H) ⁺
84	<i>N</i>–(4–fluorobencil)–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida  (81% d. t.; pureza del 99%)	R _t = 0,73 min; m/z = 417 (M+H) ⁺

Ejemplo	IUPAC–Nombre / estructura (rendimiento; pureza)	LC–MS (Método 6)
85	2–[(3R)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–N–(piridin–3–ilmetil)–1,3–tiazol–5–carboxamida  (32% d. t.; pureza del 90%)	R _t = 0,63 min; m/z = 400 (M+H) ⁺
86	N–(3–fluorobencil)–2–[(3R)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida  (96% d. t.; pureza del 91%)	R _t = 0,72 min; m/z = 417 (M+H) ⁺
87	N–(2–fluorobencil)–2–[(3R)–3–metil[1,4’–bipiperidin]–1’–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida  (72% d. t.; pureza del 93%)	R _t = 0,73 min; m/z = 417 (M+H) ⁺

Ejemplo	IUPAC–Nombre / estructura (rendimiento; pureza)	LC–MS (Método 6)
88	<i>N</i>–(2–cloro–4–fluorofenil)–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida  (10% d. t.; pureza del 100%)	R _t = 0,76 min; m/z = 437 (M+H) ⁺
89	<i>N</i>–(3–ciano–4–fluorofenil)–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida  (14% d. t.; pureza del 94%)	R _t = 0,77 min; m/z = 428 (M+H) ⁺
90	<i>N</i>–metil–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–N–(piridin–3–ilmetil)–1,3–tiazol–5–carboxamida  (41% d. t.; pureza del 96%)	R _t = 0,60 min; m/z = 414 (M+H) ⁺

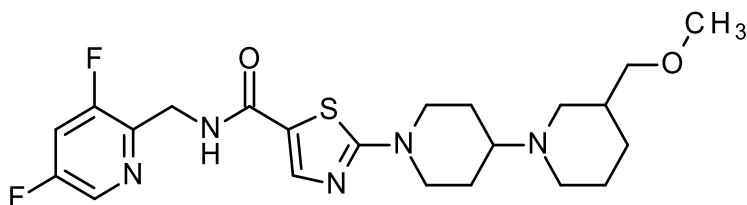
Ejemplo	IUPAC–Nombre / estructura (rendimiento; pureza)	LC–MS (Método 6)
91	<i>N</i>-metil-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-<i>N</i>-(piridin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-5-carboxamida  (47% d. t.; pureza del 96%)	$R_t = 0,57 \text{ min; } m/z = 414 \text{ (M+H)}^+$
92	<i>N</i>-bencil-<i>N</i>-metil-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  (11% d. t.; pureza del 100%)	$R_t = 0,75 \text{ min; } m/z = 413 \text{ (M+H)}^+$
93	<i>N</i>-(2-ciclopropilfenil)-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  (6% d. t.; pureza del 100%)	$R_t = 0,87 \text{ min; } m/z = 425 \text{ (M+H)}^+$

Ejemplo	IUPAC–Nombre / estructura (rendimiento; pureza)	LC–MS (Método 6)
94	<i>N</i>–(3–clorobencil)–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida  (35% d. t.; pureza del 98%)	R _t = 0,85 min; m/z = 433 (M+H) ⁺
95	<i>rel</i>–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–<i>N</i>–[(1<i>R</i>)–1–(4–metilfenil)etil]–1,3–tiazol–5–carboxamida (2 diastereómeros)  (12% d. t.; pureza del 99%)	R _t = 0,87 min; m/z = 427 (M+H) ⁺
96	<i>N</i>–(5–cloro–2–hidroxifenil)–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida  (12% d. t.; pureza del 96%)	R _t = 0,85 min; m/z = 435 (M+H) ⁺

Ejemplo	IUPAC–Nombre / estructura (rendimiento; pureza)	LC–MS (Método 6)
97	<i>N</i>–(5–fluoro–2–metoxifenil)–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida  (22% d. t.; pureza del 97%)	$R_t = 0,87 \text{ min; } m/z = 433 \text{ (M+H)}^+$
98	<i>N</i>–(2–etilpiridin–4–il)–2–[(3<i>R</i>)–3–metil[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida  (4% d. t.; pureza del 91%)	$R_t = 0,65 \text{ min; } m/z = 414 \text{ (M+H)}^+$

Ejemplo 99

ent–*N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–2–[3–(metoximetil)[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida (Enantiómero 1)



5

45 mg de *rac*–*N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–2–[3–(metoximetil)[1,4'–bipiperidin]–1'–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak IG, 5 μm , 250 x 20 mm; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 15 ml/min; temperatura 55 $^{\circ}\text{C}$, detección: 220 nm). El enantiómero con un

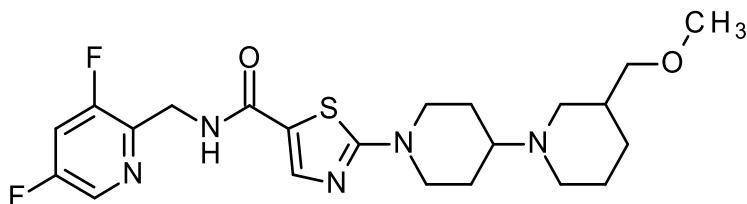
tiempo de retención de 10,838 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak IE 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; temperatura 60 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 23 mg (99% ee) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$.

- 5 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,911 (0,66), 0,927 (0,72), 1,392 (0,58), 1,410 (0,63), 1,436 (0,52), 1,457 (1,21), 1,477 (1,28), 1,497 (0,51), 1,582 (1,53), 1,598 (1,39), 1,719 (0,66), 1,758 (1,52), 1,778 (1,33), 1,887 (0,89), 1,904 (1,48), 1,921 (0,77), 2,097 (0,59), 2,114 (1,12), 2,132 (0,59), 2,707 (0,80), 2,726 (0,79), 2,796 (0,89), 2,809 (0,83), 3,026 (1,13), 3,044 (2,13), 3,065 (1,14), 3,136 (0,55), 3,151 (1,82), 3,164 (3,39), 3,173 (1,89), 3,189 (0,57), 3,203 (16,00),
10 3,919 (1,63), 3,941 (1,53), 4,522 (2,97), 4,531 (2,96), 7,822 (5,28), 7,879 (0,69), 7,897 (1,23), 7,910 (0,69), 8,459 (2,58), 8,462 (2,46), 8,663 (0,90), 8,673 (1,76), 8,682 (0,91).

Ejemplo 100

ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 2)



15

- 45 mg de *rac-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida* se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak IG, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 15 ml/min; temperatura 55 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un
20 tiempo de retención de 11,879 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak IE 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; temperatura 60 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 19 mg (99% ee) del compuesto del título.

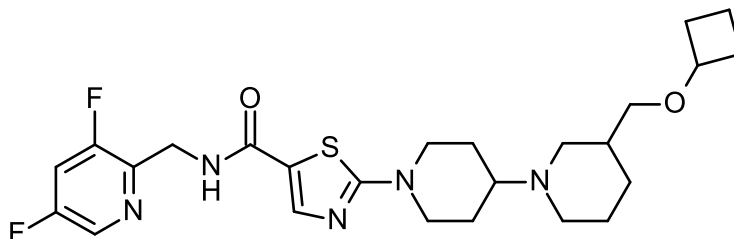
LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$.

- RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,912 (0,54), 0,927 (0,59), 1,393 (0,47), 1,411 (0,49),
25 1,437 (0,45), 1,458 (0,99), 1,469 (0,70), 1,478 (1,03), 1,497 (0,43), 1,582 (1,26), 1,599 (1,14), 1,720 (0,53), 1,759 (1,25), 1,778 (1,08), 1,887 (0,77), 1,904 (1,24), 1,921 (0,65), 2,098 (0,48), 2,113 (0,90), 2,132 (0,48), 2,521 (0,54), 2,708 (0,69), 2,725 (0,65), 2,795 (0,72), 2,809 (0,70), 3,027 (0,95), 3,044 (1,74), 3,065 (0,96), 3,136 (0,52), 3,151 (1,62), 3,164 (3,04), 3,173 (1,73),

3,179 (0,62), 3,189 (0,51), 3,203 (16,00), 3,920 (1,30), 3,942 (1,23), 4,523 (2,44), 4,532 (2,44), 7,822 (5,22), 7,878 (0,60), 7,882 (0,63), 7,897 (1,01), 7,910 (0,61), 7,914 (0,60), 8,459 (2,33), 8,462 (2,25), 8,664 (0,75), 8,673 (1,50), 8,683 (0,73).

Ejemplo 101

- 5 *ent*-2-{3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1)



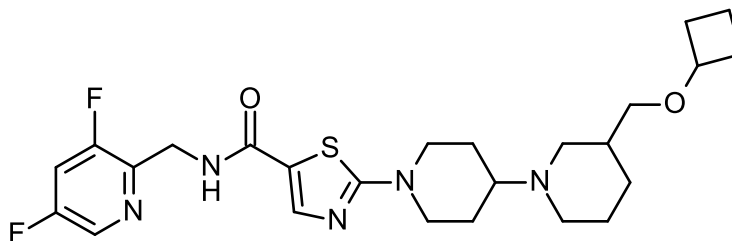
- 28 mg de *rac*-2-{3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros
 10 (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak IG, 5 μ m, 250 x 20 mm; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 15 ml/min; temperatura 35 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 13,192 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak IG 5 μ m, flujo 1 ml/min; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; temperatura 40 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 11 mg (99% ee) del
 15 compuesto del título.

LC-MS (Método 4): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$.

- RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,890 (0,70), 0,905 (1,48), 0,923 (1,66), 0,941 (0,75), 1,236 (0,70), 1,365 (0,68), 1,384 (1,52), 1,391 (1,55), 1,405 (2,41), 1,409 (2,43), 1,422 (3,30), 1,426 (2,37), 1,436 (2,51), 1,439 (3,65), 1,453 (3,11), 1,457 (3,28), 1,469 (3,44), 1,477 (2,22),
 20 1,488 (2,22), 1,576 (3,79), 1,592 (5,01), 1,608 (3,25), 1,626 (1,13), 1,661 (1,66), 1,736 (0,87), 1,757 (5,34), 1,765 (5,46), 1,772 (5,55), 1,779 (5,30), 1,809 (0,51), 1,892 (2,15), 1,909 (3,40), 1,926 (1,85), 2,088 (1,66), 2,092 (2,09), 2,105 (5,13), 2,120 (5,86), 2,132 (1,97), 2,136 (2,23), 2,421 (0,40), 2,523 (1,40), 2,693 (2,11), 2,711 (1,92), 2,788 (2,15), 2,803 (2,11), 3,027 (2,76), 3,045 (5,15), 3,065 (2,86), 3,077 (1,68), 3,093 (4,48), 3,106 (7,14), 3,117 (4,69), 3,123 (1,81),
 25 3,132 (1,31), 3,260 (0,75), 3,797 (0,82), 3,810 (2,77), 3,822 (3,96), 3,834 (2,63), 3,846 (0,73), 3,924 (4,03), 3,945 (3,80), 4,523 (7,43), 4,532 (7,38), 7,822 (16,00), 7,878 (1,81), 7,882 (1,92), 7,897 (3,16), 7,910 (1,88), 7,913 (1,87), 8,458 (7,01), 8,462 (6,89), 8,664 (2,34), 8,673 (4,66), 8,683 (2,34).

Ejemplo 102

ent-2-{3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 2)



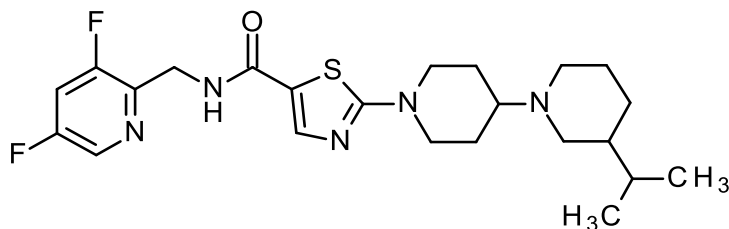
- 5 28 mg de *rac*-2-{3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak IG, 5 μ m, 250 x 20 mm; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 15 ml/min; temperatura 35 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 15,649 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak IG 5
- 10 μ m, flujo 1 ml/min; eluyente: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; temperatura 40 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 15 mg (99% ee) del compuesto del título.

LC-MS (Método 4): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$.

- RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,892 (0,70), 0,911 (1,47), 0,925 (1,61), 0,944 (0,75),
- 15 1,181 (0,58), 1,236 (0,75), 1,393 (1,83), 1,406 (2,67), 1,410 (2,79), 1,423 (3,49), 1,427 (2,71), 1,437 (2,88), 1,441 (3,93), 1,454 (3,44), 1,458 (3,62), 1,471 (3,83), 1,479 (2,52), 1,490 (2,38), 1,578 (4,21), 1,593 (5,37), 1,609 (3,64), 1,627 (1,42), 1,664 (1,80), 1,737 (1,27), 1,758 (5,60), 1,766 (5,97), 1,773 (5,87), 1,781 (5,68), 1,810 (0,82), 1,898 (1,60), 1,915 (2,56), 1,931 (1,34), 2,089 (2,00), 2,093 (2,40), 2,107 (5,04), 2,111 (4,26), 2,117 (4,59), 2,122 (4,87), 2,136 (2,03),
- 20 2,423 (0,43), 2,572 (0,60), 2,697 (1,87), 2,716 (1,71), 2,793 (2,04), 2,808 (1,91), 3,028 (2,85), 3,046 (5,10), 3,066 (3,05), 3,078 (2,04), 3,094 (4,70), 3,108 (6,61), 3,118 (4,75), 3,124 (2,06), 3,134 (1,53), 3,798 (0,78), 3,811 (2,64), 3,822 (3,74), 3,835 (2,51), 3,847 (0,68), 3,926 (3,99), 3,947 (3,69), 4,524 (7,26), 4,533 (7,00), 7,824 (16,00), 7,878 (2,01), 7,882 (2,03), 7,895 (2,96), 7,898 (2,98), 7,910 (1,94), 7,914 (1,86), 8,459 (7,08), 8,463 (6,55), 8,665 (2,41), 8,675 (4,52),
- 25 8,684 (2,21).

Ejemplo 103

rac-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-isopropil[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



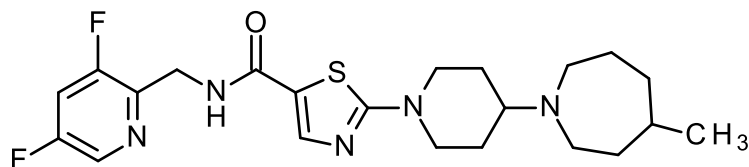
A una solución de *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (50,0 mg, 142 μ mol) y *rac*-3-isopropilpiperidina (36,1 mg, 284 μ mol) en 3 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (49 μ l, 280 μ mol) y ácido acético (9,7 μ l, 170 μ mol) y la mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (45,1 mg, 213 μ mol) y la mezcla se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 15 h, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 23,0 mg (100 % de pureza, 35 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): R_t = 1,85 min; MS (ESIpos): m/z = 464 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,837 (14,82), 0,843 (15,99), 0,848 (16,00), 0,854 (15,31), 0,877 (1,10), 0,883 (1,12), 0,897 (1,16), 0,903 (1,14), 0,917 (0,49), 0,923 (0,43), 1,160 (0,54), 1,171 (0,93), 1,177 (1,09), 1,183 (0,97), 1,188 (1,09), 1,195 (0,85), 1,206 (0,49), 1,334 (0,44), 1,354 (1,17), 1,375 (1,58), 1,387 (1,58), 1,398 (2,24), 1,409 (1,94), 1,420 (1,12), 1,441 (0,42), 1,448 (0,49), 1,461 (1,12), 1,467 (1,32), 1,486 (1,96), 1,506 (1,42), 1,525 (0,55), 1,533 (0,43), 1,600 (1,43), 1,606 (1,16), 1,616 (0,92), 1,622 (1,22), 1,627 (0,94), 1,647 (1,19), 1,668 (1,14), 1,765 (1,59), 1,778 (2,27), 1,792 (1,35), 1,866 (1,66), 1,883 (3,02), 1,901 (1,55), 2,024 (1,02), 2,038 (1,80), 2,042 (1,78), 2,057 (1,01), 2,524 (1,03), 2,733 (1,42), 2,751 (1,37), 2,770 (1,47), 2,786 (1,40), 3,020 (1,59), 3,026 (1,23), 3,041 (2,88), 3,057 (1,18), 3,063 (1,59), 3,931 (2,24), 3,948 (2,14), 4,523 (4,92), 4,532 (4,94), 7,821 (13,40), 7,879 (1,40), 7,883 (1,52), 7,895 (2,03), 7,898 (2,11), 7,910 (1,43), 7,914 (1,50), 8,459 (5,28), 8,462 (5,28), 8,662 (1,61), 8,672 (3,25), 8,681 (1,63).

Ejemplo 104

ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(4-metilazepan-1-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1)



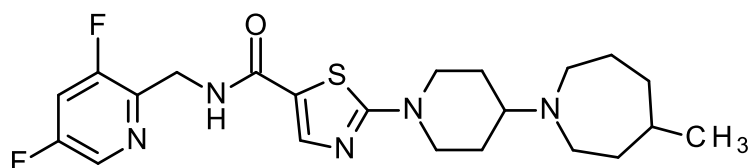
- 5 33 mg de rac-*N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(4-metilazepan-1-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida* se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak AY-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 70 % de n-heptano, eluyente B: 30 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; flujo 15 ml/min; temperatura 60 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 10,241 min (HPLC: 10 columna Daicel® Chiralpak AY-H 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 70 % de n-heptano, eluyente B: 30 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; temperatura 60 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 15 mg (99% ee) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,98$ min; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$.

- 15 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,876 (16,00), 0,887 (15,94), 1,181 (1,40), 1,200 (1,81), 1,223 (2,27), 1,240 (2,37), 1,257 (1,01), 1,446 (2,85), 1,460 (3,55), 1,479 (2,38), 1,572 (1,57), 1,595 (1,81), 1,613 (1,45), 1,619 (1,81), 1,642 (3,31), 1,648 (3,08), 1,655 (2,78), 1,756 (2,90), 2,422 (0,41), 2,611 (1,54), 2,668 (2,96), 3,023 (2,75), 3,040 (5,00), 3,061 (2,82), 3,926 (3,42), 3,946 (3,24), 4,523 (7,45), 4,532 (7,44), 7,820 (14,18), 7,879 (1,77), 7,882 (1,83), 7,895 (3,04), 7,910 (1,83), 7,914 (1,85), 8,458 (6,84), 8,462 (6,66), 8,663 (2,10), 8,672 (4,24), 8,682 20 (2,21).

Ejemplo 105

ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(4-metilazepan-1-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 2)



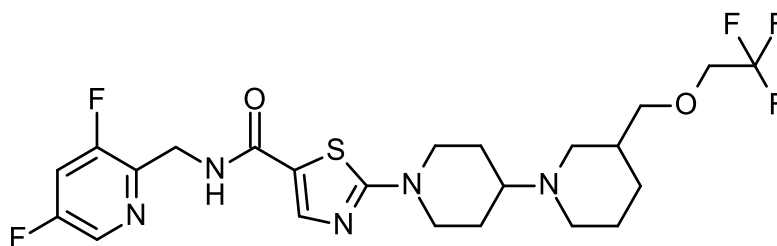
33 mg de rac-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(4-metilazepan-1-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida se separaron por medio de HPLC quirál en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak AY-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 70 % de n-heptano, eluyente B: 30 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; flujo 15 ml/min; temperatura 60 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 10,783 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak AY-H 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 70 % de n-heptano, eluyente B: 30 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; temperatura 60 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 16 mg (99% ee) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,876 (15,76), 0,887 (16,00), 1,181 (1,39), 1,201 (1,73), 1,223 (2,16), 1,240 (2,40), 1,257 (1,05), 1,444 (2,79), 1,458 (3,56), 1,477 (2,43), 1,572 (1,52), 1,596 (1,76), 1,641 (3,34), 1,647 (3,12), 1,655 (2,79), 1,754 (3,00), 2,610 (1,55), 2,664 (3,12), 3,023 (2,70), 3,040 (4,97), 3,060 (2,82), 3,258 (0,86), 3,324 (0,78), 3,924 (3,44), 3,944 (3,25), 4,522 (7,39), 4,531 (7,46), 7,819 (14,10), 7,879 (1,72), 7,882 (1,79), 7,895 (3,01), 7,910 (1,67), 7,914 (1,76), 8,458 (6,66), 8,462 (6,47), 8,663 (2,16), 8,672 (4,25), 8,682 (2,15).

Ejemplo 106

ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-{3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1)



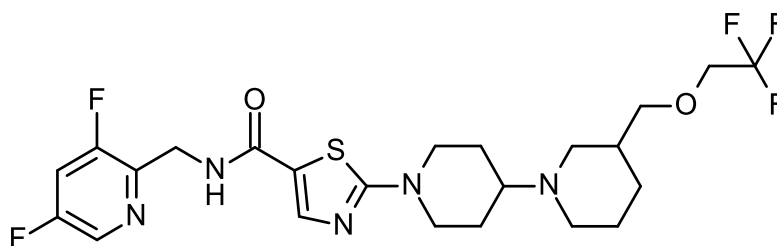
53 mg de rac-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-{3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-1,3-tiazol-5-carboxamida se separaron por medio de HPLC quirál en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak AY-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 55 % de n-heptano, eluyente B: 45 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; flujo 15 ml/min; temperatura 60 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 5,622 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak AY-H 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de n-heptano, eluyente B: 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; temperatura 70 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 27 mg (99% ee) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): $R_t = 1,09$ min; MS (ESIpos): $m/z = 534$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,957 (1,60), 0,972 (1,65), 0,991 (0,73), 1,405 (1,42), 1,422 (1,56), 1,433 (1,26), 1,453 (2,17), 1,474 (3,10), 1,493 (2,23), 1,591 (3,88), 1,609 (3,56), 1,771 (4,73), 1,974 (1,76), 2,155 (1,88), 2,697 (1,60), 2,780 (1,80), 2,796 (1,72), 3,030 (2,88), 3,051 (5,58), 3,071 (2,93), 3,322 (0,44), 3,426 (0,55), 3,443 (8,06), 3,454 (9,47), 3,926 (4,21), 3,948 (4,04), 3,977 (3,49), 3,993 (10,05), 4,008 (9,84), 4,024 (3,21), 4,524 (8,20), 4,533 (8,19), 7,823 (16,00), 7,879 (1,88), 7,882 (2,06), 7,898 (3,42), 7,910 (1,91), 7,914 (2,03), 8,458 (7,35), 8,462 (7,51), 8,667 (2,44), 8,676 (4,94), 8,685 (2,45).

Ejemplo 107

10 *ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-{3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-1,3-tiazol-5-carboxamida* (Enantiómero 2)



53 mg de *rac-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-{3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-1,3-tiazol-5-carboxamida* se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 x 20 mm; eluyente A: 55 % de *n*-heptano, eluyente B: 45 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; flujo 15 ml/min; temperatura 60 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 6,301 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak AY-H 5 μ m, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de *n*-heptano, eluyente B: 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; temperatura 70 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 25 mg (99% ee) del compuesto del título.

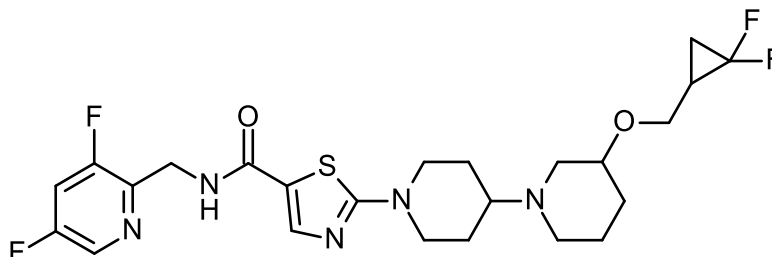
LC–MS (Método 1): $R_t = 1,08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 534$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,956 (1,27), 0,972 (1,33), 1,403 (1,14), 1,422 (1,29), 1,433 (1,11), 1,453 (1,79), 1,473 (2,52), 1,493 (1,88), 1,592 (3,06), 1,608 (2,89), 1,770 (3,84), 1,973 (1,45), 2,154 (1,54), 2,693 (1,28), 2,780 (1,42), 2,794 (1,42), 3,030 (2,30), 3,050 (4,43), 3,071 (2,43), 3,426 (0,52), 3,443 (6,29), 3,454 (7,83), 3,926 (3,34), 3,947 (3,28), 3,977 (3,35), 3,992 (9,35), 4,008 (9,05), 4,024 (3,07), 4,524 (6,38), 4,532 (6,45), 7,823 (16,00), 7,878 (1,79),

7,882 (1,93), 7,895 (2,60), 7,897 (2,76), 7,910 (1,89), 7,914 (1,90), 8,458 (6,68), 8,462 (6,64), 8,666 (2,02), 8,676 (4,13), 8,685 (2,11).

Ejemplo 108

diamix-2-{3-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



A una solución de clorhidrato sulfato de *diamix*-3-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]piperidina (185 mg, 568 μ mol) en 5 ml de diclorometano se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (200 μ l, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min antes de añadir *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 284 μ mol) y ácido acético (19 μ l, 340 μ mol) a la mezcla. A continuación, se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (90,2 mg, 426 μ mol) a la preparación y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 10,0 mg (100 % de pureza, 7 % d. t.) del compuesto del título.

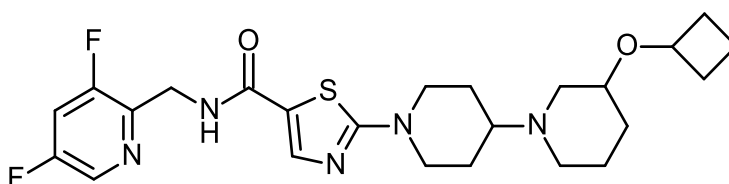
LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 528 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,074 (1,61), 1,091 (1,50), 1,237 (1,72), 1,251 (1,61), 1,348 (1,50), 1,367 (1,61), 1,488 (2,47), 1,548 (1,93), 1,556 (1,40), 1,568 (1,83), 1,623 (1,83), 1,764 (3,97), 1,783 (3,54), 1,907 (2,58), 1,963 (1,61), 1,982 (2,79), 1,997 (1,61), 2,098 (1,83),

2,383 (0,97), 2,422 (1,29), 2,566 (1,40), 2,611 (0,86), 2,651 (2,79), 2,942 (2,04), 2,956 (1,93),
 3,023 (2,79), 3,043 (5,26), 3,063 (2,79), 3,254 (1,40), 3,260 (0,64), 3,315 (3,76), 3,322 (3,97),
 3,375 (1,07), 3,391 (2,58), 3,406 (2,79), 3,423 (1,40), 3,570 (2,04), 3,581 (1,93), 3,928 (3,65),
 3,950 (3,44), 4,524 (7,73), 4,532 (7,84), 7,822 (16,00), 7,879 (1,93), 7,883 (2,15), 7,897 (3,22),
 5 7,910 (2,04), 7,914 (2,04), 8,459 (7,30), 8,462 (7,41), 8,666 (2,36), 8,675 (4,83), 8,685 (2,36).

Ejemplo 109

rac-2-[3-(ciclobutiloxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



10 A una solución de *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 284 μ mol) y clorhidrato sulfato de *rac*-3-(ciclobutiloxi)piperidina (164 mg, 568 μ mol) en 5 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (200 μ l, 1,1 mmol) y ácido acético (19 μ l, 340 μ mol) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (90,2 mg, 426 μ mol) y la mezcla
 15 se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco
 20 al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían
 25 producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 10,0 mg (100 % de pureza, 7 % d. t.) del compuesto del título.

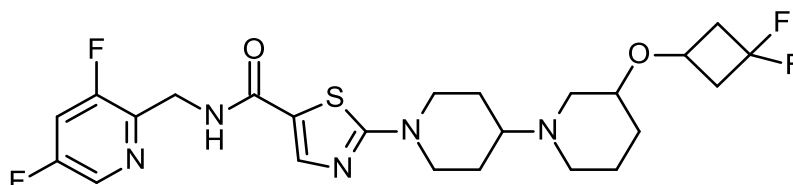
LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,034 (0,72), 1,046 (1,63), 1,069 (1,63), 1,083 (0,81), 1,091 (0,68), 1,311 (0,68), 1,333 (1,54), 1,352 (1,72), 1,372 (1,08), 1,385 (1,04), 1,390 (1,58),
 30 1,403 (2,76), 1,407 (1,72), 1,416 (1,72), 1,420 (3,07), 1,433 (1,99), 1,438 (2,26), 1,445 (1,31),

1,458 (2,98), 1,464 (3,12), 1,478 (3,30), 1,485 (3,12), 1,498 (1,45), 1,505 (1,27), 1,550 (0,90), 1,567 (2,53), 1,585 (2,71), 1,600 (2,85), 1,623 (1,76), 1,757 (4,84), 1,777 (6,37), 1,790 (4,07), 1,810 (3,30), 1,823 (2,53), 1,838 (1,76), 1,937 (2,21), 1,953 (3,66), 1,969 (2,26), 2,046 (1,49), 2,064 (2,71), 2,079 (1,54), 2,112 (3,44), 2,120 (3,39), 2,383 (0,45), 2,422 (0,59), 2,465 (0,50), 2,611 (0,54), 2,641 (2,26), 2,651 (1,94), 2,659 (2,12), 2,864 (2,08), 2,882 (1,94), 3,019 (2,89), 3,037 (5,24), 3,057 (2,94), 3,234 (1,63), 3,243 (2,12), 3,250 (2,85), 3,257 (3,12), 3,924 (3,98), 3,946 (3,84), 3,968 (0,90), 3,980 (2,71), 3,993 (3,80), 4,005 (2,62), 4,017 (0,77), 4,523 (7,73), 4,532 (7,73), 7,823 (16,00), 7,879 (1,90), 7,882 (2,08), 7,897 (3,30), 7,910 (1,99), 7,914 (2,03), 8,459 (7,28), 8,462 (7,37), 8,666 (2,44), 8,676 (4,79), 8,685 (2,44).

10 **Ejemplo 110**

rac-2-{3-[(3,3-difluorociclobutil)oxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



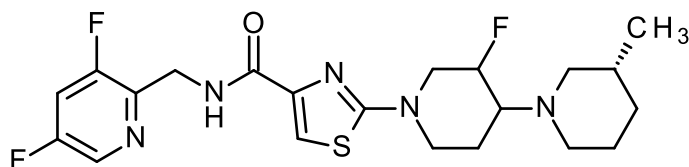
A una solución de *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 284 μ mol) y clorhidrato sulfato de *rac*-3-[(3,3-difluorociclobutil)oxi]piperidina (185 mg, 568 μ mol) en 5 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (200 μ l, 1,1 mmol) y ácido acético (19 μ l, 340 μ mol) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (90,2 mg, 426 μ mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 30,0 mg (100 % de pureza, 20 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): $R_t = 1,06$ min; MS (ESIpos): $m/z = 528$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,083 (0,83), 1,097 (2,04), 1,119 (2,12), 1,134 (0,94), 1,324 (0,86), 1,344 (1,99), 1,364 (2,10), 1,384 (0,88), 1,478 (3,86), 1,498 (4,08), 1,518 (1,52), 1,621 (2,46), 1,643 (2,15), 1,757 (5,57), 1,777 (4,80), 1,853 (2,32), 1,867 (2,21), 2,003 (2,54), 2,019 (4,36), 2,035 (2,65), 2,084 (1,85), 2,100 (3,42), 2,117 (1,88), 2,422 (2,26), 2,431 (2,76), 2,441 (2,59), 2,446 (2,68), 2,451 (2,73), 2,459 (2,87), 2,468 (2,12), 2,524 (2,07), 2,561 (1,68), 2,636 (2,87), 2,654 (2,79), 2,874 (4,00), 2,884 (5,49), 2,901 (3,70), 3,019 (3,59), 3,040 (6,90), 3,061 (3,56), 3,257 (0,66), 3,265 (0,69), 3,308 (2,37), 3,317 (2,76), 3,325 (3,06), 3,331 (2,48), 3,340 (1,74), 3,929 (5,08), 3,951 (4,86), 4,101 (2,37), 4,524 (9,90), 4,533 (9,74), 7,824 (16,00), 7,882 (2,21), 7,897 (4,14), 7,914 (2,18), 8,459 (7,92), 8,462 (8,17), 8,667 (2,84), 8,677 (5,71), 8,686 (2,92).

Ejemplo 111

diamix-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida



15

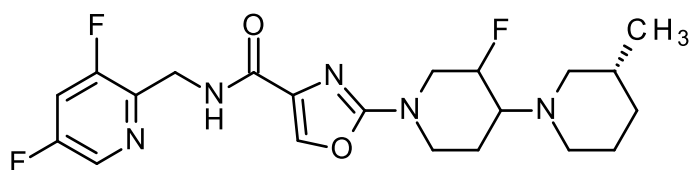
2-bromo-*N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida* (100 mg, 299 μ mol) y diclorhidrato de *diamix-(3R)-3'-fluoro-3-metil-1,4'-bipiperidina* (70,9 mg, 259 μ mol) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 78,0 mg (100 % de pureza, 57 % d. t.) del compuesto del título.

30 LC–MS (Método 1): $R_t = 0,95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,816 (10,43), 0,823 (12,35), 0,826 (12,52), 0,834 (10,93), 0,849 (1,65), 0,869 (0,67), 1,386 (0,84), 1,406 (1,13), 1,428 (1,10), 1,448 (0,90), 1,469 (0,43), 1,497 (0,61), 1,503 (0,75), 1,514 (0,75), 1,552 (0,84), 1,572 (2,20), 1,588 (1,25), 1,594 (1,45), 1,629 (1,77), 1,649 (1,68), 1,689 (1,68), 1,706 (1,97), 1,887 (1,48), 1,896 (1,86), 1,904 (2,87), 1,917 (2,26), 1,923 (2,52), 1,938 (1,57), 1,946 (1,48), 1,958 (0,55), 1,965 (0,43), 2,175 (1,28), 2,193 (2,38), 2,210 (1,19), 2,591 (1,04), 2,596 (1,01), 2,611 (1,25), 2,650 (1,25), 2,672 (1,01), 2,838 (3,19), 2,846 (3,16), 3,105 (1,42), 3,122 (2,61), 3,126 (2,52), 3,143 (1,42), 3,213 (2,09), 3,236 (2,17), 3,262 (0,78), 3,279 (3,51), 3,302 (2,87), 4,028 (1,68), 4,049 (1,59), 4,189 (1,10), 4,210 (2,03), 4,229 (1,01), 4,578 (7,30), 4,588 (7,30), 5,065 (2,26), 5,149 (2,29), 7,373 (16,00), 7,883 (1,88), 7,887 (2,00), 7,902 (2,96), 7,915 (1,88), 7,919 (1,94), 8,452 (7,65), 8,456 (8,70), 8,467 (4,12), 8,477 (2,09).

Ejemplo 112

diamix-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida



15

2-cloro-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (100 mg, 314 μmol) y diclorhidrato de diamix-(3R)-3'-fluoro-3-metil-1,4'-bipiperidina (86,5 mg, 317 μmol) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 81,0 mg (100 % de pureza, 51 % d. t.) del compuesto del título.

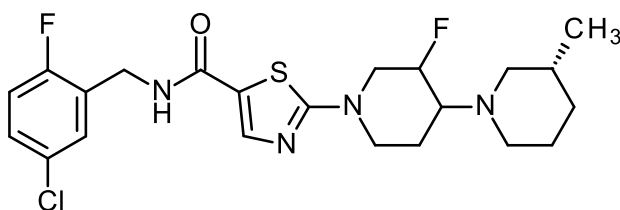
LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]⁺.

30

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,809 (11,35), 0,817 (14,02), 0,820 (14,57), 0,827 (12,10), 0,841 (2,08), 0,862 (0,75), 1,379 (1,01), 1,398 (1,40), 1,419 (1,40), 1,440 (1,11), 1,460 (0,55), 1,505 (0,91), 1,564 (2,73), 1,586 (1,85), 1,623 (2,24), 1,644 (4,13), 1,665 (2,50), 1,864 (1,53), 1,880 (3,45), 1,889 (3,32), 1,900 (2,57), 1,906 (2,57), 2,068 (5,46), 2,160 (1,56), 2,178 (3,09), 2,197 (1,63), 2,578 (1,40), 2,615 (1,46), 2,636 (1,33), 2,824 (4,33), 3,057 (1,72), 3,075 (3,28), 3,096 (1,76), 3,181 (2,67), 3,205 (2,83), 3,246 (2,83), 3,259 (1,01), 3,271 (3,77), 3,317 (0,52), 4,085 (2,37), 4,106 (2,28), 4,130 (1,63), 4,150 (2,67), 4,173 (1,46), 4,561 (9,04), 4,570 (9,01), 5,028 (2,86), 5,111 (2,89), 7,883 (2,02), 7,887 (2,05), 7,901 (3,64), 7,915 (2,05), 7,919 (2,02), 8,004 (16,00), 8,207 (2,47), 8,217 (4,81), 8,226 (2,37), 8,459 (7,93), 8,463 (7,61).

10 **Ejemplo 113**

diamix-N-(5-cloro-2-fluorobencil)-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



2-bromo-*N*-(5-cloro-2-fluorobencil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 286 μmol) y
 15 diclorhidrato de diamix-(3R)-3'-fluoro-3-metil-1,4'-bipiperidina (67,7 mg, 248 μmol) se
 combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0
M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con
 diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró en el
 evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa
 20 (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm, eluyente A:
 agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua
 (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400
 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23
 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml
 25 eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el
 tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se
 obtuvieron 25,0 mg (97 % de pureza, 18 % d. t.) del compuesto del título.

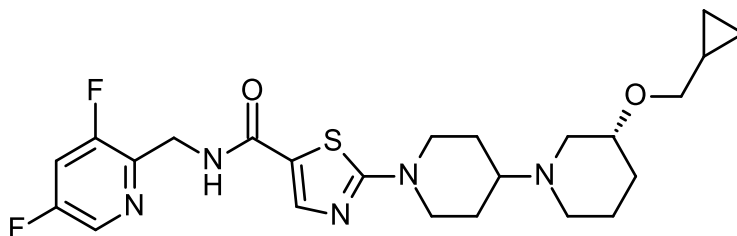
LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,809 (11,21), 0,818 (13,98), 0,820 (14,09), 0,828
 30 (11,39), 0,843 (2,02), 0,863 (0,72), 1,122 (0,47), 1,381 (0,94), 1,401 (1,30), 1,423 (1,26), 1,443

(1,08), 1,464 (0,58), 1,496 (0,90), 1,565 (2,85), 1,587 (1,84), 1,623 (2,16), 1,645 (2,09), 1,681 (1,98), 1,699 (2,38), 1,884 (3,14), 1,892 (3,71), 1,909 (2,56), 1,927 (0,58), 2,162 (1,41), 2,180 (2,70), 2,199 (1,41), 2,384 (0,43), 2,422 (0,47), 2,607 (1,37), 2,622 (1,15), 2,665 (1,15), 2,682 (1,15), 2,823 (4,07), 3,143 (1,62), 3,160 (3,03), 3,181 (1,69), 3,241 (2,59), 3,265 (3,96), 3,307 (3,14), 3,332 (2,49), 3,411 (0,86), 4,001 (2,09), 4,024 (1,98), 4,174 (1,37), 4,195 (2,34), 4,217 (1,23), 4,405 (10,20), 4,414 (10,13), 5,058 (2,77), 5,140 (2,74), 7,231 (3,17), 7,247 (6,09), 7,262 (3,96), 7,352 (4,36), 7,362 (6,56), 7,375 (2,56), 7,382 (2,45), 7,822 (16,00), 8,713 (2,52), 8,722 (5,01), 8,732 (2,56).

Ejemplo 114

10 2-[(3R)-3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



2-bromo-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (80,2 mg, 240 µmol) y diclorhidrato de (3R)-3-(ciclopropilmetoxi)-1,4'-bipiperidina (66,0 mg, 212 µmol) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa, perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 46,0 mg (100 % de pureza, 39 % d. t.) del compuesto del título.

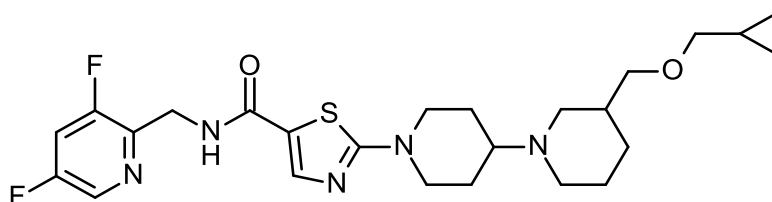
LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,116 (2,25), 0,124 (7,52), 0,131 (7,71), 0,140 (2,25), 0,411 (2,21), 0,417 (6,60), 0,420 (6,38), 0,431 (6,78), 0,433 (6,27), 0,440 (1,84), 0,915 (0,77),

0,926 (1,59), 0,937 (2,32), 0,948 (1,55), 1,023 (0,59), 1,030 (0,66), 1,044 (1,59), 1,067 (1,66),
 1,080 (0,77), 1,088 (0,66), 1,320 (0,70), 1,339 (1,59), 1,359 (1,62), 1,380 (0,70), 1,455 (1,11),
 1,474 (2,95), 1,486 (2,40), 1,494 (3,13), 1,514 (1,25), 1,613 (2,06), 1,636 (1,73), 1,762 (4,17),
 1,781 (3,65), 1,885 (1,81), 1,900 (1,73), 1,933 (2,21), 1,949 (3,69), 1,965 (2,25), 2,067 (1,51),
 5 2,081 (2,73), 2,099 (1,47), 2,422 (0,44), 2,521 (1,73), 2,557 (1,33), 2,652 (2,54), 2,671 (2,14),
 2,943 (2,18), 2,955 (2,03), 3,021 (2,80), 3,040 (5,46), 3,060 (2,88), 3,243 (14,49), 3,255 (14,56),
 3,268 (3,61), 3,320 (0,81), 3,927 (3,80), 3,946 (3,61), 4,523 (7,74), 4,532 (7,71), 7,822 (16,00),
 7,878 (1,92), 7,882 (1,99), 7,895 (3,17), 7,910 (1,95), 7,914 (1,92), 8,459 (7,37), 8,462 (7,12),
 8,665 (2,43), 8,675 (4,83), 8,684 (2,40).

10 **Ejemplo 115**

ent-2-{3-[(ciclopropilmetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1)



67 mg de rac-2-{3-[(ciclopropilmetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-*N*-[(3,5-difluoropiridin-
 15 2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros
 (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak AY-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 60 % de
 n-heptano, eluyente B: 40 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; flujo 15 ml/min; temperatura
 55 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 8,062 min (HPLC:
 columna Daicel® Chiralpak AY-H 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de n-heptano, eluyente
 20 B: 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; temperatura 55 °C; detección: 220 nm) se recogió.
 Después de separar el disolvente, 30 mg (99% ee) del compuesto del título.

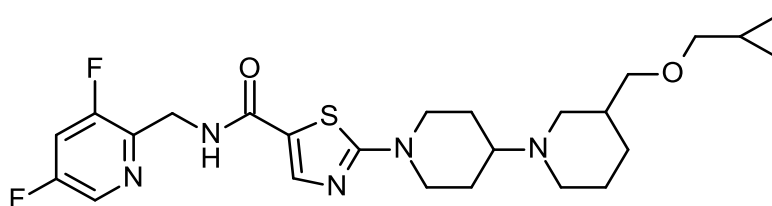
LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 506 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,146 (2,10), -0,024 (1,44), -0,017 (5,45), -0,009
 (5,51), 0,275 (1,55), 0,282 (4,53), 0,285 (4,49), 0,288 (2,09), 0,295 (4,69), 0,298 (4,42), 0,305
 25 (1,34), 0,755 (0,46), 0,773 (1,01), 0,791 (1,41), 0,794 (1,44), 0,804 (1,40), 0,807 (1,47), 0,815
 (1,92), 0,823 (1,00), 0,826 (1,08), 0,835 (0,50), 1,230 (0,43), 1,249 (1,00), 1,269 (1,02), 1,290
 (0,76), 1,298 (0,72), 1,310 (1,42), 1,322 (1,47), 1,330 (2,10), 1,338 (1,53), 1,350 (1,51), 1,369
 (0,44), 1,433 (1,41), 1,439 (1,58), 1,451 (2,33), 1,467 (1,38), 1,566 (1,12), 1,617 (2,07), 1,623
 (2,07), 1,764 (0,92), 1,781 (1,55), 1,798 (0,81), 1,965 (0,79), 1,983 (1,44), 2,000 (0,76), 2,352
 30 (9,20), 2,355 (11,79), 2,357 (8,79), 2,369 (1,29), 2,394 (16,00), 2,580 (1,15), 2,662 (1,37), 2,678

(1,31), 2,885 (1,91), 2,904 (3,60), 2,923 (1,91), 3,026 (9,38), 3,037 (9,30), 3,053 (1,05), 3,069 (3,29), 3,080 (5,47), 3,089 (3,47), 3,095 (1,22), 3,105 (0,91), 3,143 (10,67), 3,780 (2,83), 3,801 (2,66), 4,379 (5,25), 4,388 (5,22), 7,679 (11,00), 7,732 (1,28), 7,735 (1,33), 7,748 (2,15), 7,750 (2,18), 7,763 (1,30), 7,767 (1,30), 8,313 (4,95), 8,316 (4,80), 8,520 (1,64), 8,529 (3,26), 8,538 (1,62).

Ejemplo 116

ent-2-{3-[(ciclopropilmetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 2)



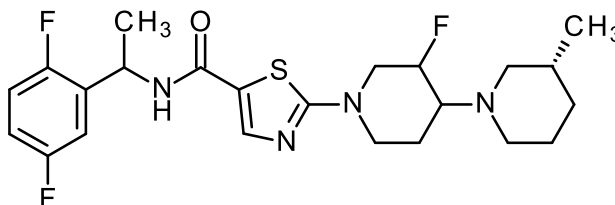
67 mg de rac-2-{3-[(ciclopropilmetoxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak AY-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 60 % de *n*-heptano, eluyente B: 40 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; flujo 15 ml/min; temperatura 55 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 8,740 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak AY-H 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de *n*-heptano, eluyente B: 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; temperatura 55 °C; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 28 mg (99% ee) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,146 (2,11), -0,024 (0,87), -0,017 (3,12), -0,015 (3,03), -0,009 (3,17), -0,007 (3,10), 0,275 (0,95), 0,282 (2,68), 0,285 (2,76), 0,288 (1,22), 0,292 (1,19), 0,295 (2,78), 0,298 (2,72), 0,305 (0,83), 0,774 (0,55), 0,791 (0,83), 0,793 (0,81), 0,804 (0,78), 0,807 (0,82), 0,815 (1,19), 0,823 (0,58), 0,826 (0,62), 1,250 (0,55), 1,270 (0,56), 1,291 (0,42), 1,298 (0,41), 1,310 (0,79), 1,322 (0,82), 1,330 (1,17), 1,338 (0,85), 1,350 (0,84), 1,452 (1,28), 1,467 (0,79), 1,567 (0,60), 1,623 (1,14), 1,766 (0,43), 1,783 (0,69), 1,984 (0,68), 2,351 (8,08), 2,354 (10,97), 2,357 (8,10), 2,369 (0,63), 2,393 (16,00), 2,581 (0,58), 2,662 (0,72), 2,679 (0,68), 2,886 (1,09), 2,904 (2,03), 2,924 (1,09), 3,026 (5,94), 3,037 (5,84), 3,054 (0,64), 3,069 (1,97), 3,081 (3,29), 3,089 (2,05), 3,095 (0,72), 3,105 (0,53), 3,141 (15,73), 3,779 (1,60), 3,801 (1,51), 4,378 (3,00), 4,387 (2,96), 7,678 (7,07), 7,732 (0,80), 7,736 (0,84), 7,749 (1,21), 7,751 (1,24), 7,764 (0,81), 7,768 (0,81), 8,312 (3,04), 8,316 (2,99), 8,519 (0,96), 8,529 (1,94), 8,538 (0,95).

Ejemplo 117

diamix-N-[1-(2,5-difluorofenil)etil]-2-[(3*R*)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



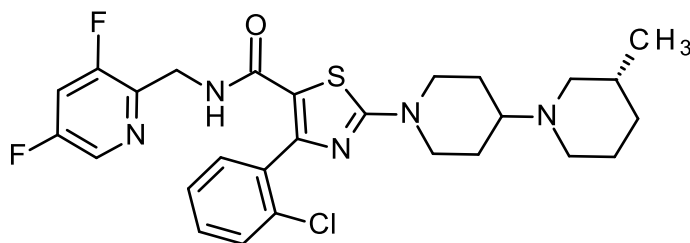
- 5 *rac*-2-bromo-*N*-[1-(2,5-difluorofenil)etil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (145 mg, 418 μ mol) y diclorhidrato de *diamix*-(3*R*)-3'-fluoro-3-metil-1,4'-bipiperidina (98,9 mg, 362 μ mol) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró en el
- 10 evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml
- 15 eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 117 mg (100 % de pureza, 60 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

- 20 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0,808 (6,23), 0,816 (13,24), 0,826 (12,53), 0,841 (1,66), 0,861 (0,65), 1,378 (1,12), 1,398 (1,48), 1,417 (16,00), 1,429 (15,57), 1,544 (1,06), 1,563 (2,56), 1,580 (1,42), 1,585 (1,64), 1,622 (1,79), 1,643 (1,71), 1,675 (1,64), 1,693 (1,97), 1,863 (1,00), 1,872 (2,46), 1,888 (3,25), 1,905 (2,33), 2,157 (1,20), 2,176 (2,36), 2,194 (1,22), 2,617 (1,14), 2,655 (1,04), 2,676 (1,00), 2,805 (1,54), 2,820 (3,23), 3,131 (1,10), 3,153 (2,11), 3,175
- 25 (1,10), 3,232 (1,60), 3,257 (2,09), 3,322 (1,73), 3,998 (1,42), 4,018 (1,34), 4,194 (1,34), 5,053 (2,25), 5,135 (2,27), 5,228 (0,55), 5,240 (2,19), 5,251 (3,23), 5,263 (2,17), 5,276 (0,51), 7,099 (1,22), 7,113 (2,42), 7,120 (1,81), 7,127 (1,62), 7,133 (0,85), 7,195 (1,64), 7,203 (2,01), 7,211 (4,14), 7,218 (4,04), 7,226 (2,84), 7,233 (2,40), 7,902 (11,61), 7,914 (0,51), 8,535 (3,76), 8,547 (3,57).

Ejemplo 118

4-(2-clorofenil)-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



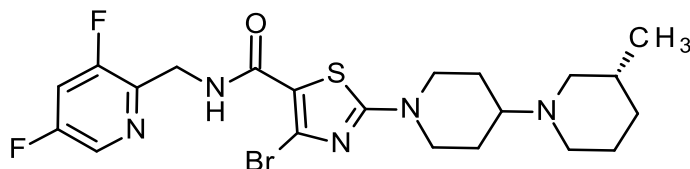
5 A una solución de 4-(2-clorofenil)-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico (150 mg, 357 μ mol) y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (101 mg, 464 μ mol) en 4,8 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (250 μ l, 1,4 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (280 μ l, al 50% en acetato de etilo, 460 μ mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en el
10 evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa, perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 39 ml, eluyente B 0 a 2 min 31
15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 39 ml a 15 ml y eluyente B de 31 ml a 55 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 19,0 mg (100 % de pureza, 10 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): R_t = 2,13 min; MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$.

20 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,796 (0,63), 0,819 (15,20), 0,830 (16,00), 0,850 (0,61), 0,857 (0,57), 1,377 (0,51), 1,397 (1,27), 1,418 (1,39), 1,438 (0,57), 1,485 (0,85), 1,492 (1,06), 1,505 (2,64), 1,512 (3,04), 1,525 (3,40), 1,531 (3,30), 1,544 (1,54), 1,573 (1,65), 1,595 (1,35), 1,621 (1,37), 1,642 (1,31), 1,746 (1,78), 1,763 (3,06), 1,782 (3,83), 1,806 (2,62), 2,040 (1,06), 2,055 (1,90), 2,073 (1,06), 2,423 (0,40), 2,474 (1,12), 2,740 (1,75), 2,753 (3,19), 2,770
25 (1,50), 3,061 (2,13), 3,078 (3,80), 3,098 (2,16), 3,258 (0,53), 3,314 (0,63), 3,319 (0,53), 3,917 (2,75), 3,939 (2,62), 4,384 (5,88), 4,392 (5,81), 7,141 (1,88), 7,149 (3,80), 7,157 (1,86), 7,393 (1,10), 7,404 (3,34), 7,417 (3,30), 7,427 (4,23), 7,430 (5,09), 7,440 (2,18), 7,443 (1,73), 7,480 (1,46), 7,484 (1,25), 7,494 (3,15), 7,497 (2,71), 7,506 (2,41), 7,508 (2,30), 7,522 (5,28), 7,535 (2,37), 7,857 (1,42), 7,861 (1,52), 7,873 (2,37), 7,877 (2,47), 7,889 (1,48), 7,893 (1,52), 8,248
30 (5,85), 8,252 (5,81).

Ejemplo 119

4-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



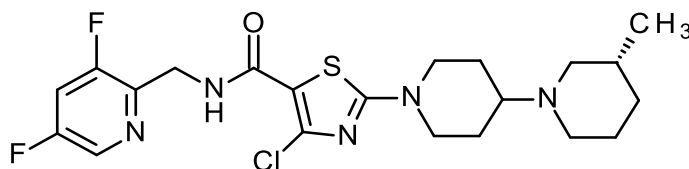
- 5 A una solución de 4-bromo-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 258 μ mol) y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (72,7 mg, 335 μ mol) en 4,0 ml de acetonitrilo se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (180 μ l, 1,0 mmol) y anhídrido de ácido propilfosfónico (200 μ l, al 50% en acetato de etilo, 330 μ mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en el
- 10 evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa, perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 39 ml, eluyente B 0 a 2 min 31
- 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 39 ml a 15 ml y eluyente B de 31 ml a 55 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 24,0 mg (100 % de pureza, 18 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 5): R_t = 2,00 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 513 $[M-H]^-$.

- 20 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0,785 (0,48), 0,791 (0,54), 0,805 (1,48), 0,815 (15,08), 0,826 (16,00), 0,845 (0,61), 0,851 (0,50), 1,371 (0,48), 1,391 (1,23), 1,411 (1,30), 1,425 (0,40), 1,432 (0,56), 1,458 (0,71), 1,479 (1,90), 1,495 (2,41), 1,500 (2,41), 1,512 (1,82), 1,518 (1,65), 1,529 (0,94), 1,541 (0,59), 1,567 (1,57), 1,573 (1,21), 1,583 (0,96), 1,589 (1,26), 1,617 (1,28), 1,638 (1,25), 1,737 (1,80), 1,754 (3,05), 1,772 (3,93), 1,795 (2,40), 2,035 (1,03), 2,050
- 25 (1,90), 2,054 (1,86), 2,069 (1,69), 2,482 (1,21), 2,519 (1,17), 2,722 (1,72), 2,734 (2,95), 2,751 (1,42), 3,063 (1,74), 3,068 (2,05), 3,085 (3,51), 3,088 (3,41), 3,105 (2,05), 3,110 (1,76), 3,318 (0,48), 3,876 (2,18), 3,898 (2,07), 4,591 (5,46), 4,600 (5,48), 7,911 (1,44), 7,915 (1,53), 7,928 (2,03), 7,930 (2,15), 7,943 (1,48), 7,947 (1,55), 8,178 (1,69), 8,187 (3,45), 8,196 (1,71), 8,478 (5,56), 8,482 (5,54).

Ejemplo 120

4-cloro-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida

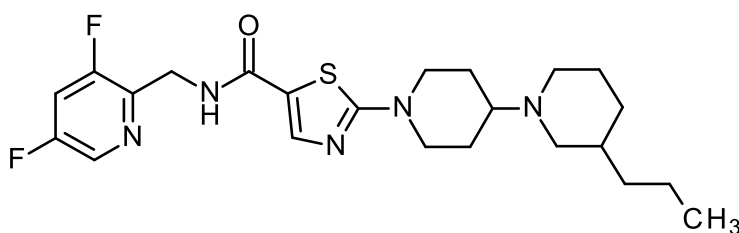


- 5 2-bromo-4-cloro-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 271 μ mol) y diclorhidrato de (3*R*)-3-metil-1,4'-bipiperidina (69,2 mg, 271 μ mol) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en solución de carbonato de sodio (540 μ l, 2,0 M, 1,1 mmol). A continuación, el sólido precipitado se filtró por succión, se lavó con MTBE y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 111 mg (100 % de pureza, 87 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 LC-MS (Método 5): R_t = 1,96 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$.

- RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,149 (0,48), 0,146 (0,50), 0,773 (0,60), 0,810 (14,86), 0,826 (16,00), 0,852 (0,70), 0,862 (0,57), 1,352 (0,47), 1,383 (1,15), 1,413 (1,36), 1,443 (1,27), 1,472 (2,29), 1,495 (2,91), 1,504 (2,92), 1,522 (2,00), 1,531 (1,75), 1,560 (1,89), 1,602 (1,85), 1,641 (1,32), 1,725 (1,91), 1,751 (3,63), 1,775 (3,60), 1,797 (2,47), 2,023 (1,08), 2,046 (1,94), 2,052 (1,91), 2,074 (1,10), 2,328 (0,60), 2,367 (0,85), 2,670 (0,64), 2,674 (0,49), 2,710 (2,59), 2,719 (2,45), 2,736 (2,63), 3,055 (2,04), 3,080 (3,62), 3,111 (2,12), 3,868 (2,52), 3,900 (2,37), 4,580 (5,48), 4,593 (5,48), 7,910 (1,38), 7,916 (1,50), 7,935 (2,01), 7,938 (2,12), 7,941 (1,91), 7,957 (1,46), 7,963 (1,55), 8,146 (1,68), 8,159 (3,47), 8,173 (1,63), 8,483 (4,79), 8,489 (4,63).

20 **Ejemplo 121**

rac-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-propil[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



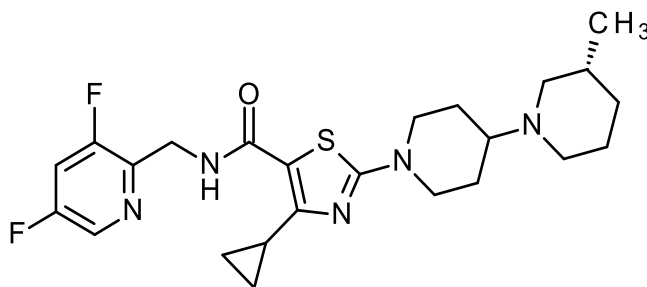
A una solución de *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (50 mg, 142 µmol) y *rac*-3-propilpiperidina (36,1 mg, 284 µmol) en 3 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (49 µl, 280 µmol) y ácido acético (9,7 µl, 170 µmol) y la mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (45,1 mg, 213 µmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.), flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 39 ml, eluyente B 0 a 2 min 31 ml, eluyente A 2 a 10 min de 39 ml a 15 ml y eluyente B de 31 ml a 55 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 9,00 mg (100 % de pureza, 14 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): *R*_t = 1,89 min; MS (ESIpos): *m/z* = 464 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO–d₆) δ [ppm]: 0,782 (0,42), 0,796 (0,99), 0,802 (1,00), 0,815 (1,07), 0,822 (1,05), 0,834 (7,50), 0,847 (16,00), 0,859 (8,04), 1,080 (0,68), 1,091 (0,99), 1,094 (0,85), 1,103 (1,64), 1,116 (1,70), 1,128 (1,13), 1,137 (1,31), 1,152 (1,62), 1,163 (1,21), 1,174 (0,77), 1,185 (0,44), 1,249 (0,74), 1,261 (2,17), 1,274 (3,33), 1,286 (2,73), 1,298 (1,24), 1,354 (0,40), 1,374 (1,15), 1,380 (0,89), 1,393 (1,72), 1,409 (1,32), 1,414 (1,31), 1,420 (1,00), 1,426 (0,70), 1,440 (0,48), 1,448 (0,57), 1,461 (1,18), 1,470 (1,54), 1,480 (1,76), 1,490 (1,64), 1,499 (1,26), 1,509 (0,64), 1,570 (1,35), 1,575 (1,08), 1,586 (0,84), 1,591 (1,10), 1,654 (1,11), 1,659 (1,08), 1,667 (0,72), 1,675 (1,11), 1,762 (2,32), 1,778 (3,07), 1,795 (2,67), 1,813 (1,30), 2,057 (0,93), 2,072 (1,64), 2,075 (1,62), 2,090 (0,89), 2,473 (0,92), 2,479 (0,63), 2,727 (1,42), 2,743 (2,48), 2,753 (1,62), 3,021 (1,72), 3,041 (3,32), 3,062 (1,72), 3,923 (2,55), 3,944 (2,45), 4,524 (4,71), 4,533 (4,70), 7,822 (12,11), 7,878 (1,31), 7,882 (1,39), 7,894 (1,90), 7,897 (1,97), 7,909 (1,32), 7,913 (1,36), 8,458 (5,03), 8,462 (4,90), 8,663 (1,52), 8,673 (3,08), 8,683 (1,51).

Ejemplo 122

4-ciclopropil-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



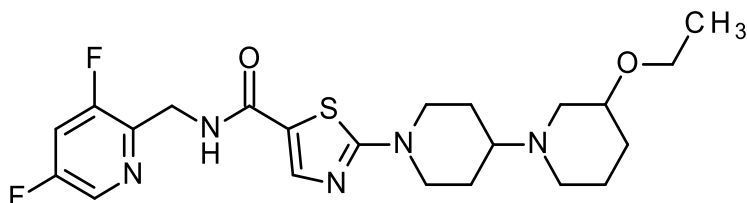
2-bromo-4-ciclopropil-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 267 μmol) y diclorhidrato de (3*R*)-3-metil-1,4'-bipiperidina (68,2 mg, 267 μmol) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en solución de carbonato de sodio (530 μl, 2,0 M, 1,1 mmol). A
 5 continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20%
 10 en vol.), flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 39 ml, eluyente B 0 a 2 min 31 ml, eluyente A 2 a 10 min de 39 ml a 15 ml y eluyente B de 31 ml a 55 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 80,0 mg (98 % de
 15 pureza, 62 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): *R*_t = 2,11 min; MS (ESIpos): *m/z* = 476 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0,787 (0,64), 0,801 (1,39), 0,812 (15,16), 0,823 (16,00), 0,834 (1,40), 0,841 (3,13), 0,846 (4,94), 0,850 (3,91), 0,855 (2,63), 0,860 (5,16), 0,868 (3,30), 0,872 (4,59), 0,876 (4,88), 0,880 (5,43), 0,884 (3,26), 0,892 (0,83), 1,366 (0,47), 1,387 (1,21), 1,407 (1,28), 1,431 (1,04), 1,444 (2,03), 1,451 (2,08), 1,464 (2,21), 1,471 (2,10), 1,485 (1,20), 1,491 (1,33), 1,502 (0,89), 1,508 (1,05), 1,519 (1,03), 1,526 (0,92), 1,564 (1,52), 1,580 (0,92), 1,585 (1,23), 1,615 (1,25), 1,636 (1,21), 1,733 (1,89), 1,750 (5,64), 1,768 (3,44), 2,029 (1,03), 2,044 (1,84), 2,048 (1,84), 2,063 (1,02), 2,423 (0,47), 2,442 (1,04), 2,461 (1,92), 2,479 (1,09), 2,652 (0,41), 2,715 (1,59), 2,728 (2,95), 2,746 (1,40), 2,772 (0,74), 2,781 (1,42), 2,786 (1,50), 2,794 (2,41), 2,802 (1,38), 2,807 (1,33), 2,816 (0,65), 2,974 (1,92), 2,991 (3,49), 3,012 (1,96), 3,264 (0,81), 3,321 (0,75), 3,826 (2,55), 3,847 (2,41), 4,507 (5,32), 4,516 (5,29), 7,868 (1,47), 7,872 (1,67), 7,885 (2,09), 7,887 (2,23), 7,888 (2,12), 7,900 (1,60), 7,903 (1,61), 7,955 (1,67), 7,964 (3,49), 7,973 (1,71), 8,452 (5,76), 8,455 (5,74).

Ejemplo 123

ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1)



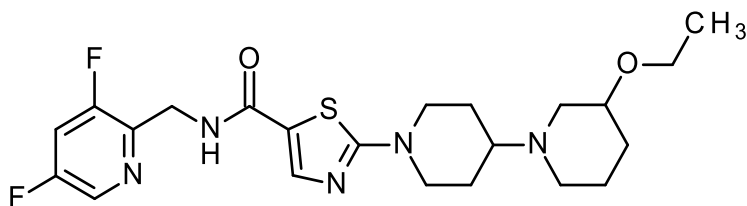
- 5 97 mg de rac-*N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida* se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak ID, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 40 % de n-heptano, eluyente B: 60 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; flujo 20 ml/min; temperatura 50 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 2,336 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak
- 10 ID-3 3 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de n-heptano, eluyente B: 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, 38 mg (99% ee) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,52$ min; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

- RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,060 (8,60), 1,071 (16,00), 1,083 (8,26), 1,235
- 15 (0,59), 1,346 (1,07), 1,365 (1,08), 1,478 (2,05), 1,497 (2,16), 1,615 (1,29), 1,638 (1,12), 1,765 (2,83), 1,784 (2,51), 1,886 (1,30), 1,901 (1,26), 1,943 (0,94), 1,959 (1,62), 1,975 (0,96), 2,066 (0,82), 2,084 (1,44), 2,100 (0,79), 2,422 (0,44), 2,651 (1,43), 2,936 (1,37), 2,952 (1,34), 3,024 (2,23), 3,043 (4,12), 3,061 (2,16), 3,248 (1,59), 3,263 (1,29), 3,312 (0,54), 3,431 (1,22), 3,442 (3,89), 3,453 (5,34), 3,464 (4,14), 3,476 (1,31), 3,479 (1,09), 3,929 (2,79), 3,948 (2,67), 4,524
- 20 (6,31), 4,533 (6,25), 7,824 (13,37), 7,879 (1,72), 7,882 (1,81), 7,898 (2,60), 7,910 (1,70), 7,914 (1,78), 8,459 (6,60), 8,462 (6,49), 8,666 (1,78), 8,676 (3,41), 8,685 (1,73).

Ejemplo 124

ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 2)



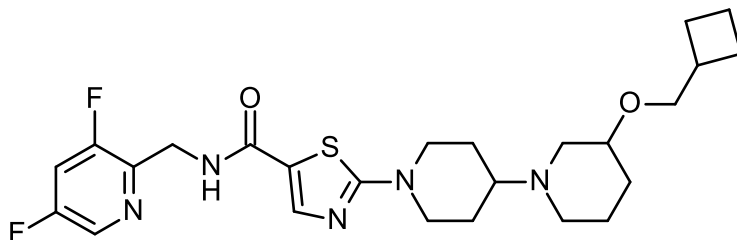
97 mg de rac-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak ID, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 40 % de *n*-heptano, eluyente B: 60 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; flujo 20 ml/min; temperatura 50 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 4,263 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak ID-3 3 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de *n*-heptano, eluyente B: 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, 37 mg (99% ee) del compuesto del título.

10 LC-MS (Método 2): R_t = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,858 (0,50), 1,060 (8,69), 1,072 (16,00), 1,083 (8,44), 1,236 (1,50), 1,355 (1,34), 1,366 (1,33), 1,479 (2,47), 1,498 (2,65), 1,616 (1,60), 1,767 (3,37), 1,785 (3,03), 1,888 (1,68), 1,904 (1,66), 1,960 (1,76), 2,084 (1,62), 2,611 (0,50), 2,652 (1,56), 2,939 (1,58), 3,024 (2,76), 3,044 (5,20), 3,064 (2,72), 3,251 (2,20), 3,431 (1,40), 3,443 (4,13), 3,454 (5,81), 3,465 (4,31), 3,477 (1,43), 3,930 (3,48), 3,951 (3,36), 4,524 (8,10), 4,533 (8,05), 7,824 (12,08), 7,879 (1,78), 7,882 (1,96), 7,897 (3,40), 7,910 (1,75), 7,914 (1,92), 8,459 (7,08), 8,462 (7,27), 8,667 (2,01), 8,676 (3,85), 8,685 (1,99).

Ejemplo 125

20 *ent*-2-[3-(ciclobutilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1)



60 mg de rac-2-[3-(ciclobutilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak IF, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 100 % de

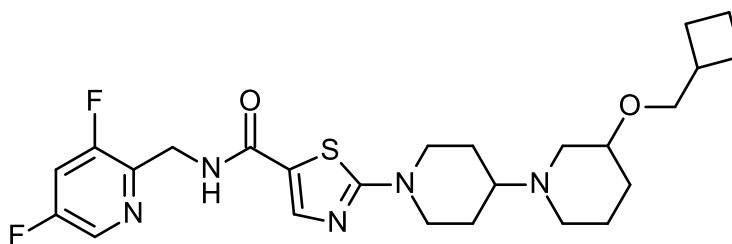
etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 18 ml/min; temperatura 70 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 9,999 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak IF 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; temperatura: 70 °C, detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 28 mg (99% ee) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,040 (2,07), 1,059 (2,23), 1,146 (0,91), 1,158 (1,69), 1,171 (1,07), 1,234 (0,93), 1,341 (2,06), 1,360 (2,22), 1,478 (3,96), 1,497 (4,40), 1,615 (2,66), 1,645 (5,09), 1,661 (6,44), 1,675 (5,50), 1,690 (2,56), 1,765 (5,75), 1,784 (6,56), 1,809 (6,11), 1,824 (6,18), 1,837 (3,88), 1,856 (1,91), 1,888 (2,92), 1,904 (2,89), 1,922 (3,01), 1,936 (6,49), 1,950 (8,09), 2,081 (3,01), 2,405 (1,46), 2,418 (3,03), 2,430 (3,84), 2,442 (3,00), 2,455 (1,53), 2,654 (3,03), 2,941 (2,94), 2,954 (2,67), 3,022 (4,06), 3,041 (7,67), 3,061 (4,38), 3,225 (3,06), 3,357 (3,40), 3,373 (7,35), 3,384 (12,29), 3,396 (7,41), 3,411 (2,89), 3,929 (5,35), 3,950 (5,23), 4,523 (11,02), 4,532 (11,02), 7,823 (16,00), 7,878 (2,73), 7,895 (4,72), 7,910 (2,65), 8,458 (9,67), 8,664 (3,17), 8,674 (5,69), 8,683 (3,01).

Ejemplo 126

ent-2-[3-(ciclobutilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 2)



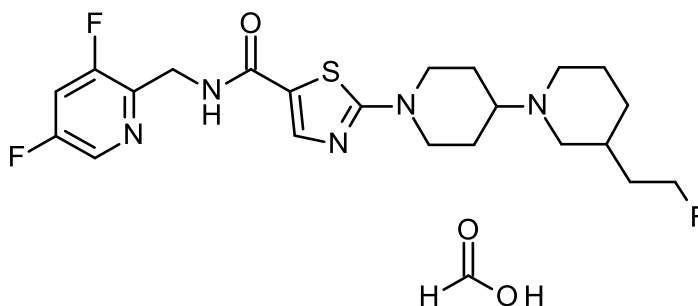
60 mg de rac-2-[3-(ciclobutilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak IF, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 18 ml/min; temperatura 70 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 13,165 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak IF 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 100 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; temperatura: 70 °C, detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 28 mg (99% ee) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1,17$ min; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,023 (0,51), 1,037 (1,19), 1,060 (1,31), 1,078 (0,73), 1,143 (1,12), 1,155 (2,25), 1,167 (1,19), 1,235 (0,77), 1,321 (0,52), 1,341 (1,20), 1,361 (1,25), 1,381 (0,56), 1,477 (2,28), 1,497 (2,44), 1,516 (0,97), 1,614 (1,60), 1,635 (1,78), 1,647 (2,81), 1,662 (3,59), 1,677 (2,98), 1,690 (1,31), 1,766 (3,39), 1,775 (2,10), 1,785 (3,78), 1,793 (2,73), 1,800 (2,08), 1,810 (3,38), 1,815 (1,70), 1,824 (4,53), 1,829 (1,22), 1,838 (2,43), 1,842 (1,48), 1,852 (0,85), 1,857 (0,97), 1,870 (0,53), 1,889 (1,42), 1,903 (1,41), 1,923 (1,61), 1,927 (1,22), 1,932 (1,92), 1,936 (3,89), 1,945 (3,31), 1,953 (4,52), 1,956 (4,37), 1,964 (2,83), 1,970 (2,58), 1,978 (1,21), 2,065 (1,01), 2,082 (1,80), 2,099 (0,98), 2,406 (0,92), 2,418 (1,98), 2,431 (2,54), 2,443 (1,88), 2,456 (0,85), 2,564 (0,87), 2,655 (1,60), 2,672 (1,48), 2,908 (0,92), 2,921 (0,98), 2,942 (1,72), 2,955 (1,58), 3,023 (2,34), 3,042 (4,41), 3,061 (2,35), 3,210 (1,08), 3,218 (1,46), 3,225 (1,90), 3,233 (1,43), 3,242 (1,19), 3,317 (0,46), 3,357 (1,62), 3,369 (1,91), 3,373 (5,39), 3,385 (10,05), 3,396 (5,32), 3,401 (1,89), 3,412 (1,57), 3,930 (3,09), 3,950 (2,94), 4,524 (6,50), 4,533 (6,41), 7,813 (0,48), 7,824 (16,00), 7,878 (1,87), 7,882 (1,93), 7,894 (2,71), 7,897 (2,72), 7,910 (1,85), 7,913 (1,87), 8,458 (7,25), 8,462 (6,95), 8,665 (2,10), 8,675 (4,20), 8,684 (2,03).

15 **Ejemplo 127**

rac-Ameisensäure-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(2-fluoroetil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida



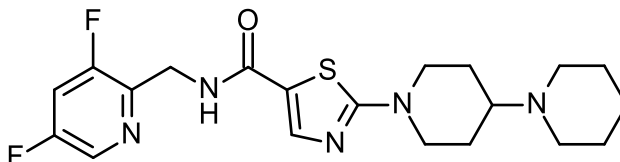
A una solución de *N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (50 mg, 142 μmol) y *rac*-3-(2-fluoroetil)piperidina (37,2 mg, 284 μmol) en 3 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (49 μl, 280 μmol) y ácido acético (9,7 μl, 170 μmol) y la mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (45,1 mg, 213 μmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: Phenomenex Kinetex C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura

ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 63 ml, eluyente B 0 a 2 min 7 ml, eluyente A 2 a 10 min de 63 ml a 39 ml y eluyente B de 7 ml a 31 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 8,3 mg (90 % de pureza, 62 % d. t.) del compuesto del título.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,891 (0,41), 0,908 (0,96), 0,929 (1,03), 0,943 (0,48), 1,380 (0,46), 1,401 (1,07), 1,421 (1,24), 1,440 (0,58), 1,471 (1,05), 1,485 (2,38), 1,491 (3,31), 1,504 (2,79), 1,511 (2,62), 1,524 (1,89), 1,532 (1,25), 1,542 (0,86), 1,552 (1,29), 1,562 (1,40), 1,586 (2,60), 1,592 (3,22), 1,598 (2,82), 1,609 (2,29), 1,613 (2,28), 1,620 (2,03), 1,630 (0,77), 1,681 (1,29), 1,702 (1,25), 1,774 (3,02), 1,794 (2,62), 1,901 (1,30), 1,917 (2,00), 1,934 (1,18), 2,135 (1,06), 2,150 (1,91), 2,154 (1,87), 2,168 (1,12), 2,520 (0,99), 2,564 (1,18), 2,652 (0,44), 2,735 (1,56), 2,754 (1,54), 2,781 (1,79), 2,799 (1,71), 3,028 (2,21), 3,048 (4,09), 3,068 (2,26), 3,102 (0,54), 3,480 (1,58), 3,563 (1,40), 3,934 (3,17), 3,955 (3,05), 4,430 (1,61), 4,438 (3,14), 4,448 (1,87), 4,509 (1,96), 4,519 (4,42), 4,525 (6,57), 4,533 (5,92), 7,824 (16,00), 7,865 (0,74), 7,879 (1,67), 7,883 (1,74), 7,895 (2,30), 7,898 (2,39), 7,910 (1,74), 7,914 (1,69), 8,171 (3,02), 8,459 (6,28), 8,463 (6,04), 8,668 (1,79), 8,678 (3,62), 8,687 (1,72).

Ejemplo 128

2-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



A una solución de N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (100,0 mg, 284 μmol) y piperidina (56 μl, 570 μmol) en 2 ml de diclorometano se añadió ácido acético (9,7 μl, 170 μmol) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (90,2 mg, 426 μmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró en el evaporador rotativo, el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.). Flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml

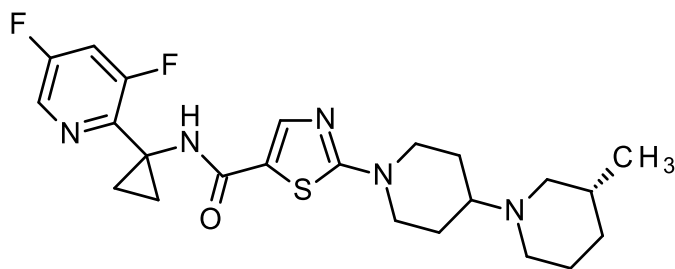
eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 22,0 mg (100 % de pureza, 18 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$.

- 5 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,366 (3,44), 1,375 (2,92), 1,444 (1,06), 1,453 (3,16), 1,463 (7,91), 1,471 (9,96), 1,482 (6,13), 1,490 (4,09), 1,504 (1,17), 1,512 (1,00), 1,769 (3,09), 1,790 (2,71), 2,430 (5,90), 2,439 (8,35), 2,447 (6,39), 2,466 (1,66), 2,471 (2,35), 2,517 (0,56), 2,651 (0,41), 3,021 (2,01), 3,025 (2,37), 3,042 (4,07), 3,045 (4,08), 3,062 (2,33), 3,067 (2,09), 3,259 (0,66), 3,920 (3,18), 3,942 (3,09), 4,523 (5,69), 4,532 (5,70), 7,821 (16,00), 7,879 (1,63),
10 7,882 (1,78), 7,895 (2,33), 7,897 (2,41), 7,910 (1,70), 7,914 (1,76), 8,458 (6,16), 8,462 (6,16), 8,664 (1,76), 8,673 (3,62), 8,683 (1,83).

Ejemplo 129

N–[1–(3,5–difluoropiridin–2–il)ciclopropil]–2–[(3*R*)–3–metil[1,4′–bipiperidin]–1′–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida



15

- A una solución de diclorhidrato de ácido 2–[(3*R*)–3–metil[1,4′–bipiperidin]–1′–il]–1,3–tiazol–5–carboxílico (50,0 mg, 131 μ mol) en 2 ml de DMF se añadieron clorhidrato de 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida (32,6 mg, 170 μ mol), hidrato de 1–hidroxi–1*H*–benzotriazol (26,0 mg, 170 μ mol) y *N,N*–diisopropiletilamina (110 μ l, 650 μ mol) y la mezcla se
20 agitó durante 5 min antes de añadir clorhidrato de 1–(3,5–difluoropiridin–2–il)ciclopropanamina (1:1) (29,7 mg, 144 μ mol). A continuación, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C : amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo
25 total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones

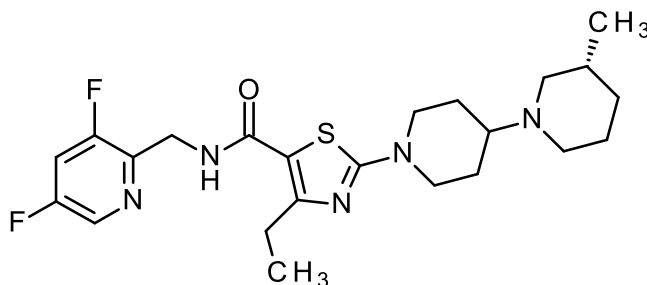
que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 37,0 mg (100 % de pureza, 61 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 2): R_t = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,782 (0,51), 0,788 (0,60), 0,812 (15,17), 0,823 (16,00), 0,842 (0,59), 0,848 (0,53), 0,955 (0,47), 1,174 (2,26), 1,182 (6,55), 1,187 (6,16), 1,194 (2,43), 1,369 (0,51), 1,389 (1,31), 1,409 (1,42), 1,429 (0,62), 1,449 (0,85), 1,464 (2,23), 1,477 (4,28), 1,484 (9,56), 1,488 (8,40), 1,496 (3,72), 1,521 (1,41), 1,527 (1,17), 1,565 (1,73), 1,581 (1,06), 1,586 (1,39), 1,615 (1,46), 1,636 (1,39), 1,737 (1,83), 1,755 (5,18), 1,772 (2,86), 1,779 (2,96), 2,036 (1,15), 2,051 (2,05), 2,070 (1,12), 2,470 (1,22), 2,720 (1,75), 2,732 (3,29), 2,748 (1,72), 2,956 (0,44), 3,020 (2,17), 3,037 (3,83), 3,058 (2,15), 3,915 (2,81), 3,936 (2,67), 6,779 (0,67), 6,785 (0,65), 7,120 (0,64), 7,125 (0,60), 7,740 (1,36), 7,744 (1,44), 7,755 (1,57), 7,759 (2,67), 7,763 (1,55), 7,774 (1,38), 7,778 (1,38), 7,835 (11,84), 8,360 (5,23), 8,364 (4,87), 8,928 (5,56).

Ejemplo 130

N–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–4–etil–2–[(3*R*)–3–metil[1,4′–bipiperidin]–1′–il]–1,3–tiazol–5–carboxamida



2–bromo–*N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–4–etil–1,3–tiazol–5–carboxamida (150 mg, 414 μ mol) y diclorhidrato de (3*R*)–3–metil–1,4′–bipiperidina (106 mg, 414 μ mol) se combinaron y se agitaron durante 1 h a 120 °C en solución de carbonato de sodio (830 μ l, 2,0 M, 1,7 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 39 ml, eluyente B 0 a 2 min 31 ml, eluyente A 2 a 10 min de 39 ml a 15 ml y eluyente B de 31 ml a 55 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las

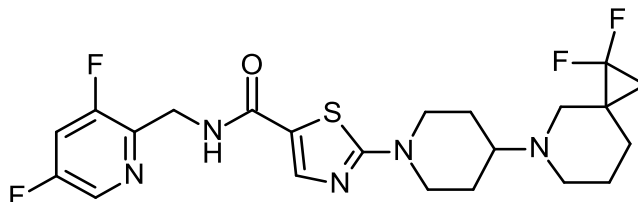
fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 74,0 mg (100 % de pureza, 39 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 2): $R_t = 0,60$ min; MS (ESIpos): $m/z = 464$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO– d_6) δ [ppm]: 0,799 (1,09), 0,813 (11,56), 0,827 (12,24), 0,847 (0,47), 1,091 (7,29), 1,106 (16,00), 1,121 (7,29), 1,388 (0,88), 1,395 (0,58), 1,412 (0,97), 1,438 (0,80), 1,447 (0,69), 1,464 (1,55), 1,472 (1,65), 1,488 (2,07), 1,495 (2,07), 1,510 (1,47), 1,521 (1,26), 1,530 (0,74), 1,544 (0,47), 1,565 (1,25), 1,571 (0,94), 1,584 (0,71), 1,591 (0,92), 1,598 (0,74), 1,615 (0,99), 1,641 (0,96), 1,733 (1,37), 1,754 (2,49), 1,774 (2,92), 1,793 (1,87), 2,029 (0,79), 2,047 (1,42), 2,052 (1,39), 2,069 (0,80), 2,453 (0,77), 2,459 (0,54), 2,469 (0,96), 2,475 (1,59), 2,482 (1,28), 2,523 (0,42), 2,727 (1,39), 2,740 (2,26), 2,760 (1,12), 2,789 (1,99), 2,804 (6,09), 2,819 (5,92), 2,834 (1,81), 2,998 (1,35), 3,003 (1,59), 3,024 (2,79), 3,028 (2,70), 3,048 (1,59), 3,891 (2,15), 3,917 (2,01), 4,488 (4,13), 4,499 (4,03), 7,879 (1,35), 7,883 (1,42), 7,897 (1,69), 7,899 (1,75), 7,901 (1,82), 7,903 (1,63), 7,917 (1,34), 7,921 (1,38), 7,989 (1,38), 8,000 (2,84), 8,011 (1,31), 8,452 (4,92), 8,456 (4,69).

15 **Ejemplo 131**

ent–2–[4–(1,1–difluoro–5–azaespiro[2,5]octan–5–il)piperidin–1–il]–*N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–1,3–tiazol–5–carboxamida (Enantiómero 1)



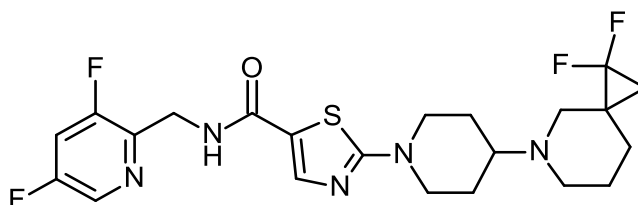
60 mg de *rac*–2–[4–(1,1–difluoro–5–azaespiro[2,5]octan–5–il)piperidin–1–il]–*N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–1,3–tiazol–5–carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak ID, 5 μ m, 250 x 20 mm; eluyente A: 30 % de *n*–heptano, eluyente B: 70 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; flujo 20 ml/min; temperatura 40 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 1,927 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak ID–3 3 μ m, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de *n*–heptano, eluyente B: 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 23 mg (98% ee) del compuesto del título.

LC–MS (Método 5): $R_t = 1,56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,146 (0,84), 1,158 (2,52), 1,170 (2,50), 1,186 (1,37), 1,198 (1,48), 1,215 (2,36), 1,226 (2,39), 1,436 (0,92), 1,456 (3,88), 1,476 (8,04), 1,494 (7,15), 1,603 (2,19), 1,755 (2,31), 1,776 (4,13), 1,799 (1,99), 2,377 (2,43), 2,396 (3,21), 2,422 (2,44), 2,514 (4,21), 2,568 (1,52), 2,620 (1,95), 3,046 (3,16), 3,063 (5,74), 3,083 (3,23), 3,907 (3,91), 3,926 (3,72), 4,523 (8,18), 4,532 (8,18), 7,822 (16,00), 7,878 (1,98), 7,882 (2,00), 7,897 (3,37), 7,910 (2,00), 7,913 (1,97), 8,458 (7,68), 8,461 (7,29), 8,666 (2,49), 8,676 (4,92), 8,685 (2,41).

Ejemplo 132

ent-2-[4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)piperidin-1-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 2)



10

60 mg de *rac*-2-[4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)piperidin-1-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los enantiómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak ID, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 30 % de *n*-heptano, eluyente B: 70 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; flujo 20 ml/min; temperatura 40 °C, detección: 220 nm). El enantiómero con un tiempo de retención de 3,317 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak ID-3 3 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de *n*-heptano, eluyente B: 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina en B; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 23 mg (99% ee) del compuesto del título.

15

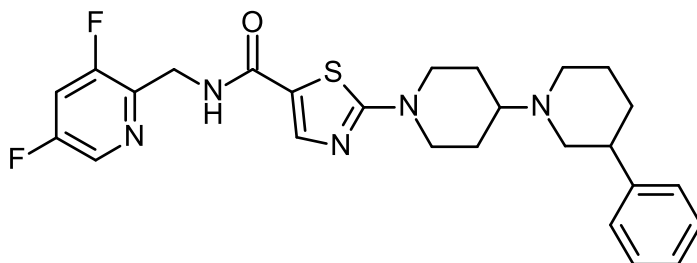
LC-MS (Método 5): *R*_t = 1,56 min; MS (ESIpos): *m/z* = 484 [M+H]⁺.

20 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,146 (0,75), 1,158 (1,98), 1,171 (1,91), 1,186 (1,08), 1,198 (1,15), 1,215 (1,81), 1,227 (1,85), 1,239 (0,96), 1,436 (0,80), 1,456 (2,96), 1,477 (5,97), 1,495 (5,35), 1,522 (1,38), 1,603 (1,63), 1,613 (1,24), 1,756 (1,75), 1,780 (3,00), 1,800 (1,48), 2,377 (1,82), 2,396 (2,41), 2,422 (1,92), 2,514 (3,06), 2,568 (1,08), 2,620 (1,43), 2,651 (0,41), 3,042 (2,15), 3,046 (2,46), 3,063 (4,28), 3,083 (2,49), 3,088 (2,11), 3,906 (2,87), 3,926 (2,70), 4,523 (6,11), 4,532 (6,07), 7,822 (16,00), 7,878 (1,73), 7,882 (1,81), 7,895 (2,55), 7,897 (2,67), 7,910 (1,78), 7,914 (1,86), 8,458 (6,46), 8,461 (6,36), 8,667 (1,89), 8,676 (3,89), 8,686 (1,94).

25

Ejemplo 133

rac-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-fenil[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida



- 5 A una solución de *N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida* (70,0 mg, 199 μ mol) y *rac-3-fenilpiperidina* (64,1 mg, 397 μ mol) en 4,2 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (69 μ l, 400 μ mol) y ácido acético (14 μ l, 240 μ mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (63,2 mg, 298 μ mol) y la mezcla se agitó
- 10 durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco
- 15 al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 70 ml, eluyente B 0 a 2 min 0 ml, eluyente A 2 a 10 min de 70 ml a 0 ml y eluyente B de 0 ml a 70 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto
- 20 se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 17,0 mg (100 % de pureza, 17 % d. t.) del compuesto del título.

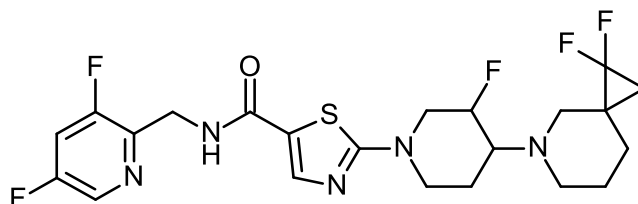
LC–MS (Método 5): $R_t = 1,74$ min; MS (ESIpos): $m/z = 498$ [M+H]⁺.

- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO–d₆) δ [ppm]: –0,149 (0,91), 0,146 (0,77), 1,378 (0,42), 1,400 (1,08), 1,408 (1,16), 1,430 (1,35), 1,439 (1,38), 1,461 (1,11), 1,496 (1,85), 1,510 (2,16), 1,528 (2,44), 1,560 (1,50), 1,704 (1,58), 1,736 (1,16), 1,796 (3,14), 1,819 (2,95), 2,073 (2,48), 2,157 (1,25), 2,185 (1,75), 2,201 (1,77), 2,228 (3,01), 2,255 (1,62), 2,328 (1,28), 2,367 (1,69), 2,524 (3,95), 2,574 (2,01), 2,601 (0,88), 2,666 (1,83), 2,670 (1,83), 2,693 (1,57), 2,711 (2,19), 2,856 (2,82), 2,883 (2,55), 3,015 (1,85), 3,045 (3,45), 3,075 (1,89), 3,921 (2,88), 3,954 (2,64), 4,514 (4,86), 4,527 (4,95), 7,166 (1,21), 7,172 (0,84), 7,182 (3,04), 7,193 (1,08), 7,199 (1,96), 7,204
- 25

(1,62), 7,241 (2,91), 7,257 (12,12), 7,263 (16,00), 7,280 (6,40), 7,299 (1,70), 7,820 (15,56), 7,881 (1,54), 7,887 (1,58), 7,906 (2,02), 7,910 (2,10), 7,929 (1,58), 7,935 (1,60), 8,173 (0,95), 8,460 (4,70), 8,465 (4,61), 8,685 (1,67), 8,699 (3,57), 8,713 (1,70).

Ejemplo 134

- 5 *diamix-2-[4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida*



- 2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 299 μ mol) y diclorhidrato de *diamix-1,1-difluoro-5-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-azaespiro[2,5]octano* (96,1 mg, 299 μ mol) se combinaron y 30 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 46,0 mg (100 % de pureza, 31 % d. t.) del compuesto del título.

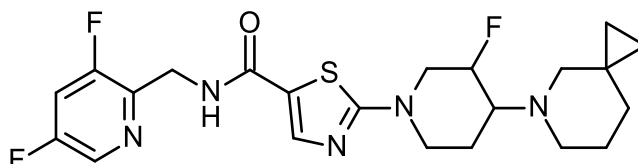
LC–MS (Método 5): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m/z = 502 [M+H]⁺.

- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO–d₆) δ [ppm]: –0,149 (0,40), 1,174 (2,35), 1,195 (4,08), 1,216 (2,33), 1,232 (0,76), 1,462 (1,17), 1,481 (2,78), 1,501 (4,70), 1,523 (1,86), 1,608 (1,52), 1,623 (1,37), 1,668 (1,19), 1,703 (1,07), 1,846 (0,95), 1,858 (1,09), 1,879 (1,18), 1,890 (1,21), 1,911 (0,72), 1,923 (0,63), 2,328 (0,44), 2,367 (0,65), 2,524 (3,86), 2,604 (2,69), 2,633 (1,49), 2,670 (1,14), 2,699 (2,14), 2,710 (2,28), 2,769 (0,60), 2,788 (0,77), 3,126 (1,00), 3,158 (1,99), 3,190 (1,15), 3,214 (1,44), 3,250 (1,52), 3,987 (1,42), 4,019 (1,34), 4,153 (0,87), 4,187 (1,56), 4,217 (0,79), 4,521 (5,39), 4,534 (5,43), 5,026 (1,17), 5,056 (0,66), 5,149 (1,18), 5,177 (0,67), 7,812

(16,00), 7,885 (1,58), 7,891 (1,73), 7,908 (2,00), 7,910 (2,18), 7,913 (2,27), 7,916 (2,13), 7,933 (1,66), 7,938 (1,74), 8,464 (5,05), 8,470 (5,00), 8,709 (1,84), 8,724 (3,89), 8,738 (1,87).

Ejemplo 135

diamix-2-[4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



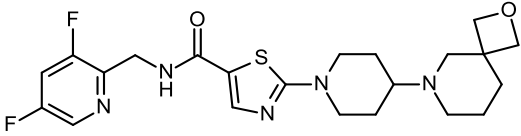
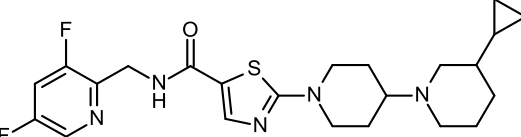
2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (100 mg, 299 μ mol) y diclorhidrato de *diamix*-5-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-azaespiro[2,5]octano (85,4 mg, 299 μ mol) se combinaron y 30 h a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2 ml, 2,0 M, 4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa. Perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 55 ml, eluyente B 0 a 2 min 15 ml, eluyente A 2 a 10 min de 55 ml a 31 ml y eluyente B de 15 ml a 39 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 18,0 mg (100 % de pureza, 13 % d. t.) del compuesto del título.

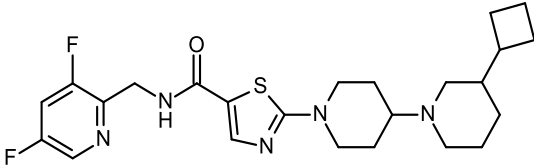
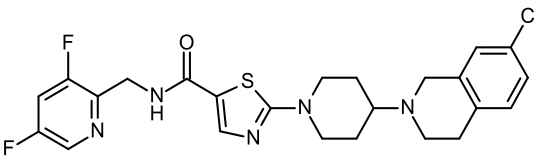
LC-MS (Método 5): R_t = 1,52 min; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]⁺.

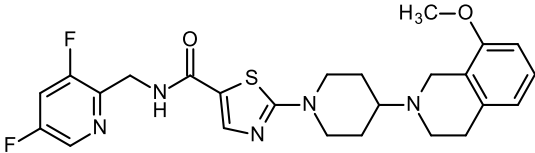
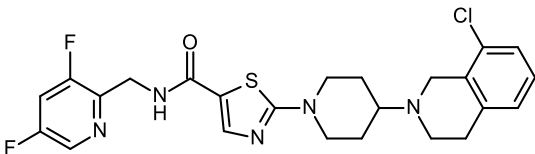
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0,236 (9,32), 0,259 (7,85), 0,278 (1,43), 0,294 (0,46), 1,209 (0,58), 1,227 (1,61), 1,242 (3,77), 1,257 (3,72), 1,271 (1,81), 1,290 (0,55), 1,561 (2,71), 1,571 (3,44), 1,585 (2,57), 1,669 (1,21), 1,694 (1,73), 1,787 (0,48), 1,797 (0,60), 1,818 (1,34), 1,828 (1,46), 1,849 (1,31), 1,860 (1,24), 1,880 (0,46), 2,073 (1,21), 2,269 (1,36), 2,297 (5,25), 2,313 (4,36), 2,328 (0,76), 2,339 (1,10), 2,367 (0,61), 2,577 (4,23), 2,589 (5,56), 2,602 (3,30), 2,635 (0,93), 2,644 (0,90), 2,666 (1,15), 2,710 (0,57), 3,110 (1,17), 3,136 (2,08), 3,142 (2,03), 3,167 (1,24), 3,199 (1,78), 3,235 (2,02), 3,968 (1,52), 4,001 (1,41), 4,142 (0,95), 4,172 (1,62), 4,206 (0,88), 4,520 (5,56), 4,533 (5,59), 5,026 (1,83), 5,148 (1,86), 7,810 (16,00), 7,884 (1,64),

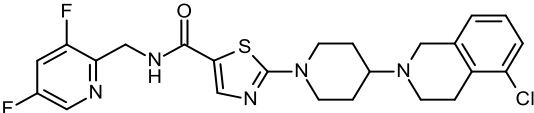
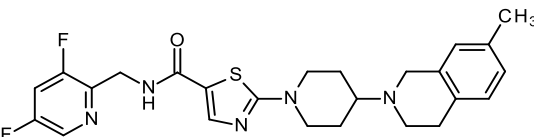
7,890 (1,76), 7,909 (2,28), 7,913 (2,39), 7,915 (2,23), 7,932 (1,72), 7,938 (1,80), 8,164 (0,74), 8,463 (5,37), 8,469 (5,31), 8,706 (1,86), 8,720 (3,88), 8,734 (1,86).

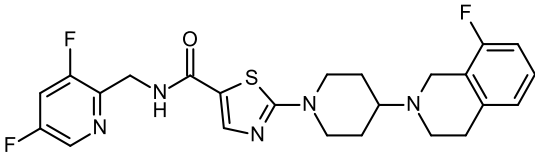
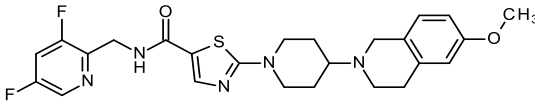
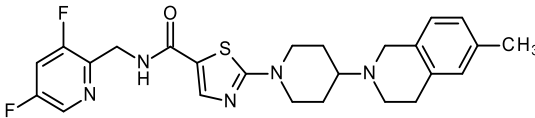
Análogamente a los Ejemplos 15 a 17, se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos **136 a 149** a partir de los eductos indicados en cada caso:

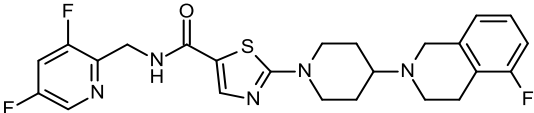
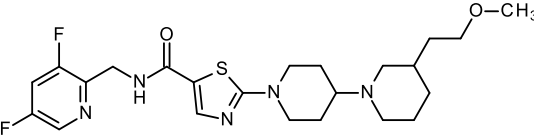
Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
136	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonan-6-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de ácido <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonan oxálico (2:1)	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,37–1,44 (m, 2H), 1,46–1,56 (m, 2H), 1,57–1,65 (m, 2H), 1,78 (br. d, 2H), 2,37 (br. s, 2H), 2,52–2,63 (m, 3H, parcialmente cubierto por DMSO), 3,07 (td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,19 (s, 4H), 4,53 (d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,90 (td, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,68 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,76 min; m/z = 464 (M+H)⁺.
137	2-(3-ciclopropil[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (racémico)  a partir de clorhidrato de <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 3-ciclopropilpiperidina (1:1) (racémico)	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,01–0,08 (m, 2H), 0,29–0,37 (m, 2H), 0,47–0,54 (m, ¹H), 0,63–0,72 (m, ¹H), 0,99 (qd, ¹H), 1,28–1,38 (m, ¹H), 1,42–1,54 (m, 2H), 1,56–1,63 (m, ¹H), 1,66–1,72 (m, ¹H), 1,74–1,81 (m, 2H), 1,99 (t, ¹H), 2,05–2,12 (m, ¹H), 2,47–2,55 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,71 (br. d, ¹H), 2,80 (br. d, ¹H), 3,04 (td, 2H), 3,93 (br. d, 2H), 4,52 (d, 2H), 7,82 (s, ¹H), 7,89 (td, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,67 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; m/z = 462 (M+H)⁺.

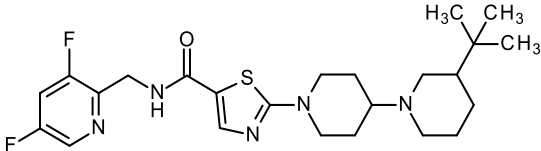
Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
138	2-(3-ciclobutil[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (racémico)  a partir de N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 3-ciclobutilpiperidina (racémico) El producto obtenido se purificó por medio del método 10 (HPLC preparativa).	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,67–0,75 (m, ¹H), 1,30–1,40 (m, 2H), 1,41–1,52 (m, 2H), 1,54–1,83 (m, 9H), 1,88–1,95 (m, 2H), 1,97–2,10 (m, 2H), 2,44–2,52 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,67 (br. d, ¹H), 2,71 (br. d, ¹H), 2,99–3,08 (m, 2H), 3,93 (br. d, 2H), 4,53 (d, 2H), 7,82 (s, ¹H), 7,89 (td, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,67 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min; m/z = 476 (M+H)⁺.
139	2-[4-(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,51–1,66 (m, 2H), 1,89 (br. d, 2H), 2,65–2,80 (m, 5H), 3,12 (br. t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,96 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,07–7,18 (m, 3H), 7,84 (s, ¹H), 7,88–7,95 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,72 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; m/z = 504/506 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
140	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,51–1,66 (m, 2H), 1,90 (br. d, 2H), 2,65–2,79 (m, 5H), 3,12 (br. t, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,97 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 6,68 (d, ¹H), 6,74 (d, ¹H), 7,08 (t, ¹H), 7,85 (s, ¹H), 7,91 (ddd, ¹H), 8,48 (d, ¹H), 8,72 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; m/z = 500 (M+H)⁺.
141	2-[4-(8-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,53–1,67 (m, 2H), 1,92 (br. d, 2H), 2,70–2,85 (m, 5H), 3,13 (br. t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,99 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,10 (d, ¹H), 7,16 (t, ¹H), 7,24 (d, ¹H), 7,85 (s, ¹H), 7,91 (ddd, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,72 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; m/z = 504/506 (M+H)⁺.

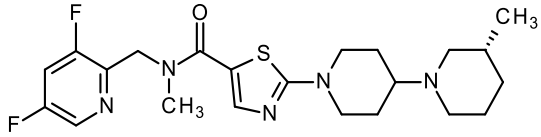
Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
142	2-[4-(5-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,52–1,66 (m, 2H), 1,90 (br. d, 2H), 2,67–2,77 (m, 3H), 2,78–2,85 (m, 2H), 3,12 (br. t, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,97 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,06 (d, ¹H), 7,15 (t, ¹H), 7,25 (d, ¹H), 7,85 (s, ¹H), 7,91 (ddd, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,72 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; m/z = 504/506 (M+H)⁺.
143	N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(7-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 7-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,52–1,66 (m, 2H), 1,90 (br. d, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,61–2,78 (m, 5H), 3,12 (br. t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,96 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 6,85 (s, ¹H), 6,90 (d, ¹H), 6,95 (d, ¹H), 7,85 (s, ¹H), 7,91 (ddd, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,72 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; m/z = 484 (M+H)⁺.

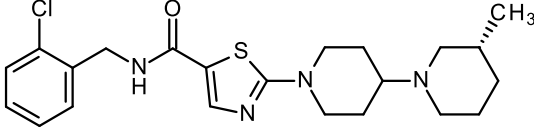
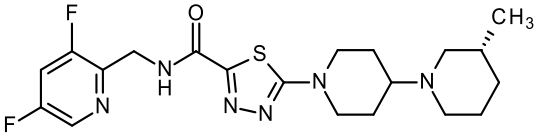
Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
144	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1<i>H</i>)-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y clorhidrato de 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1:1)	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,53–1,67 (m, 2H), 1,91 (br. d, 2H), 2,72–2,84 (m, 5H), 3,12 (br. t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,98 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 6,91–6,98 (m, 2H), 7,11–7,19 (m, ¹H), 7,85 (s, ¹H), 7,91 (ddd, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,72 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; m/z = 488 (M+H)⁺.
145	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1<i>H</i>)-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,53–1,64 (m, 2H), 1,89 (br. d, 2H), 2,65–2,71 (m, ¹H), 2,71–2,78 (m, 4H), 3,12 (br. t, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,95 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 6,64 (d, ¹H), 6,67 (dd, ¹H), 6,95 (d, ¹H), 7,84 (s, ¹H), 7,90 (ddd, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,69 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; m/z = 500 (M+H)⁺.
146	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(6-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1<i>H</i>)-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y clorhidrato de 6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1:1)	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,51–1,66 (m, 2H), 1,90 (br. d, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,64–2,78 (m, 5H), 3,11 (br. t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,96 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 6,85–6,95 (m, 3H), 7,84 (s, ¹H), 7,91 (ddd, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,72 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; m/z = 484 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
147	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[4-(5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1<i>H</i>)-il)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y 5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,55–1,65 (m, 2H), 1,90 (br. d, 2H), 2,68–2,76 (m, 3H), 2,76–2,82 (m, 2H), 3,12 (br. t, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,97 (br. d, 2H), 4,53 (d, 2H), 6,89–6,97 (m, 2H), 7,11–7,16 (m, ¹H), 7,84 (s, ¹H), 7,90 (td, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,69 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; m/z = 488 (M+H)⁺.
148	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[3-(2-metoxietil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (racémico)  a partir de <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y clorhidrato de 3-(2-metoxietil)piperidina (1:1) (racémico) El producto obtenido se purificó por medio del método 9 (HPLC preparativa).	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,77–0,92 (m, ¹H), 1,25–1,89 (m, 13H), 2,03–2,15 (m, ¹H), 2,38–2,58 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,64–2,78 (m, 2H), 3,04 (br. t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,94 (br. d, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,83 (s, ¹H), 7,87–7,95 (m, ¹H), 8,47 (d, ¹H), 8,71 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; m/z = 480 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
149	2-(3-ter-butil[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (racémico)  a partir de N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida y clorhidrato de 3-ter-butilpiperidina (1:1) (racémico) El producto obtenido se purificó por medio del método 10 (HPLC preparativa).	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,78–0,96 (m, 10H, aquí a 0,84 (s, 9H)), 1,18 (br. t, ¹H), 1,30–1,40 (m, ¹H), 1,43–1,56 (m, 2H), 1,64 (br. d, ¹H), 1,70 (br. d, ¹H), 1,75–1,82 (m, 2H), 1,86 (t, ¹H), 1,98 (br. t, ¹H), 2,48–2,55 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,78 (br. d, ¹H), 2,87 (br. d, ¹H), 3,00–3,09 (m, 2H), 4,53 (br. d, 2H), 7,82 (s, ¹H), 7,88 (td, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,67 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; m/z = 478 (M+H)⁺.

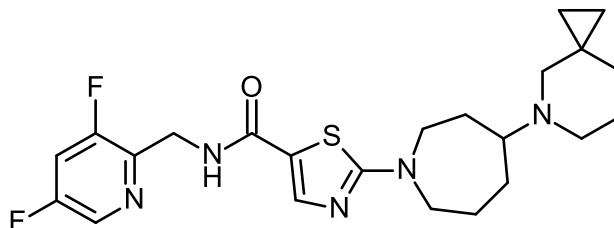
Análogamente a los Ejemplos 18 a 22 se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos **150** a **152** a partir de los eductos indicados en cada caso:

Ejemplo	Nombre / estructura / educto	Datos analíticos
150	N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-N-metil-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y clorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)-N-metilmetanamina (1:1)	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,76–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,35–1,67 (m, 6H), 1,71–1,82 (m, 3H), 2,05 (br. t, ¹H), 2,45–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,74 (br. t, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,16 (br. s, 3H), 3,94 (br. d, 2H), 4,83 (br. s, 2H), 7,59 (s, ¹H), 7,93 (t, ¹H), 8,48 (d, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,99 min; m/z = 450 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / educto	Datos analíticos
151	<i>N</i>-(2-clorobencil)-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida  a partir de diclorhidrato de ácido 2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico y 1-(2-clorofenil)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,77–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,34–1,67 (m, 6H), 1,72–1,82 (m, 3H), 2,01–2,10 (m, ¹H), 2,45–2,56 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,74 (br. t, 2H), 3,06 (td, 2H), 3,95 (br. d, 2H), 4,46 (d, 2H), 7,26–7,37 (m, 3H), 7,41–7,49 (m, ¹H), 7,87 (s, ¹H), 7,87 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; m/z = 433/435 (M+H)⁺.
152	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-5-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida  a partir de 5-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico y diclorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,78–0,87 (m, 4H, aquí a 0,82 (d, 3H)), 1,36–1,45 (m, ¹H), 1,48–1,67 (m, 5H), 1,73–1,84 (m, 3H), 2,02–2,10 (m, ¹H), 2,45–2,57 (m, ¹H, parcialmente cubierto por DMSO), 2,70–2,78 (m, 2H), 3,20 (td, 2H), 3,94 (br. d, 2H), 4,59 (d, 2H), 7,91 (td, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 9,11 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; m/z = 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

rac-2-[4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)azepan-1-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida



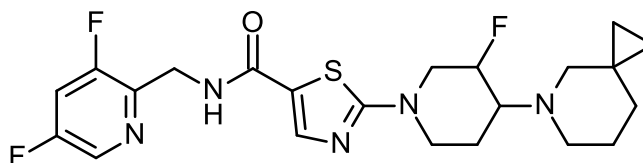
2-bromo-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (190 mg, 568 μmol) y *rac*-5-(azepan-4-il)-clorhidrato de 5-azaespiro[2,5]octano (139 mg, 568 μmol) se agitaron a 120 °C en 5 ml de solución de carbonato de sodio (5,0 ml, 2,0 M, 10 mmol). Después de 30 min la
 5 mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20%
 10 en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa, perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 65,0 mg (100 %
 15 de pureza, 25 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): *R*_t = 0,93 min; MS (ESIpos): *m/z* = 462 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: –0,198 (5,60), –0,018 (0,69), 0,010 (2,52), 0,016 (1,67), 0,027 (1,99), 0,043 (6,17), 0,048 (4,92), 0,054 (2,80), 0,067 (0,96), 1,018 (3,68), 1,147 (0,51), 1,152 (0,58), 1,169 (1,67), 1,187 (1,84), 1,205 (0,77), 1,209 (0,68), 1,340 (3,14), 1,348 (4,28), 1,356 (3,45), 1,366 (1,72), 1,379 (1,32), 1,390 (1,15), 1,397 (1,21), 1,413 (0,50), 1,455 (0,48), 1,462 (0,56), 1,471 (0,99), 1,478 (1,45), 1,486 (1,01), 1,495 (1,57), 1,501 (1,15), 1,511 (0,68), 1,518 (0,59), 1,554 (1,38), 1,576 (1,21), 1,662 (1,28), 1,672 (1,28), 1,691 (2,34), 1,714 (1,18), 1,945 (10,99), 2,175 (1,22), 2,192 (2,33), 2,209 (1,29), 2,241 (4,34), 2,301 (9,23), 2,303 (11,81), 2,306 (8,61), 2,342 (16,00), 3,113 (4,59), 3,166 (1,35), 3,172 (1,41), 3,189 (2,63), 3,195 (2,20), 3,206 (2,26), 3,212 (2,58), 3,229 (1,15), 4,325 (6,54), 4,334 (6,54), 7,620 (13,19), 7,677 (1,57), 7,681 (1,61), 7,694 (2,63), 7,696 (2,64), 7,709 (1,63), 7,713 (1,61), 8,258 (6,08), 8,262 (5,84), 8,410 (2,03), 8,420 (3,98), 8,429 (2,01).

Ejemplo 154

ent-2-[4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il]-*N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 1)



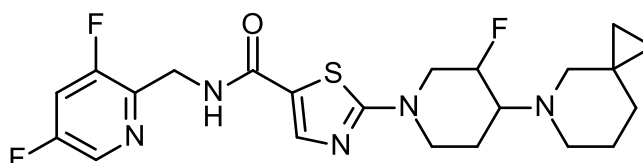
30 mg de *diamix-2-[4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-yl)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida* se separaron por medio de HPLC quiral en los estereoisómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak AY-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 50 % de n-heptano, eluyente B: 50% de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 17 ml/min; temperatura 60 °C, detección: 300 nm). El estereoisómero con un tiempo de retención de 7,369 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak AY-H, 5 µm 250 x 4,6 mm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de n-heptano, eluyente B: 50% etanol; temperatura 40 °C; detección: 300 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 13,8 mg (95 % de pureza, 44 % d. t.) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,236 (10,79), 0,258 (8,99), 1,090 (0,54), 1,108 (1,06), 1,125 (0,51), 1,209 (0,73), 1,227 (2,07), 1,241 (4,56), 1,256 (4,39), 1,270 (2,23), 1,288 (0,77), 1,560 (3,15), 1,572 (4,03), 1,585 (3,05), 1,668 (1,38), 1,693 (2,00), 1,787 (0,54), 1,797 (0,68), 1,818 (1,54), 1,828 (1,68), 1,849 (1,49), 1,860 (1,48), 1,880 (0,52), 1,892 (0,43), 2,154 (0,91), 2,267 (1,33), 2,296 (5,50), 2,311 (4,85), 2,338 (1,24), 2,366 (1,57), 2,575 (5,38), 2,588 (6,31), 2,601 (3,87), 2,641 (1,14), 2,665 (1,32), 2,670 (1,33), 2,710 (1,63), 3,110 (1,26), 3,135 (2,36), 3,141 (2,29), 3,167 (1,39), 3,199 (1,92), 3,234 (1,99), 3,332 (3,95), 3,968 (1,80), 4,000 (1,68), 4,142 (1,13), 4,171 (1,92), 4,206 (1,06), 4,520 (6,58), 4,533 (6,75), 5,025 (2,13), 5,148 (2,16), 7,811 (16,00), 7,885 (1,66), 7,891 (1,75), 7,909 (2,58), 7,915 (2,63), 7,933 (1,75), 7,939 (1,80), 8,464 (5,71), 8,469 (5,60), 8,705 (2,14), 8,719 (4,42), 8,734 (2,16).

Ejemplo 155

ent-2-[4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-yl)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (Enantiómero 2)



25

30 mg de *diamix-2-[4-(5-azaespiro[2,5]octan-5-yl)-3-fluoropiperidin-1-yl]-N-[(3,5-difluoropiridin-2-yl)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida* se separaron por medio de HPLC quiral en

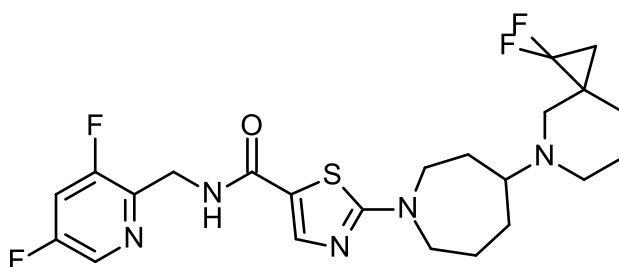
los estereoisómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralpak AY–H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 50 % de n–heptano, eluyente B: 50% de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 17 ml/min; temperatura 60 °C, detección: 300 nm). El estereoisómero con un tiempo de retención de 10,529 min (HPLC: columna Daicel® Chiralpak AY–H, 5 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de n–heptano, eluyente B: 50% etanol; temperatura 40 °C; detección: 300 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 14 mg (94% de pureza, 99% ee) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO–d₆) δ [ppm]: 0,236 (11,06), 0,258 (9,20), 1,090 (0,62), 1,107 (1,28), 1,125 (0,64), 1,209 (0,81), 1,241 (4,81), 1,256 (4,57), 1,270 (2,32), 1,288 (0,85), 1,560 (3,23), 1,570 (4,14), 1,584 (3,10), 1,667 (1,44), 1,693 (2,05), 1,786 (0,58), 1,797 (0,71), 1,817 (1,60), 1,828 (1,73), 1,848 (1,56), 1,859 (1,52), 1,879 (0,55), 1,891 (0,45), 2,153 (1,06), 2,267 (1,39), 2,296 (5,60), 2,311 (4,94), 2,337 (1,29), 2,366 (0,85), 2,575 (5,05), 2,587 (6,35), 2,600 (3,87), 2,640 (1,11), 2,670 (1,33), 2,710 (0,84), 3,109 (1,29), 3,134 (2,45), 3,141 (2,38), 3,166 (1,37), 3,198 (1,98), 3,234 (2,01), 3,332 (4,25), 3,967 (1,85), 4,000 (1,74), 4,141 (1,18), 4,171 (1,95), 4,206 (1,08), 4,519 (6,81), 4,533 (6,87), 5,025 (2,18), 5,147 (2,20), 7,810 (16,00), 7,885 (1,65), 7,891 (1,70), 7,909 (2,59), 7,914 (2,63), 7,933 (1,70), 7,938 (1,74), 8,463 (5,57), 8,469 (5,44), 8,705 (2,16), 8,719 (4,49), 8,733 (2,19).

Ejemplo 156

2–bromo–*N*–[4–(1,1–difluoro–5–azaespiro[2,5]octan–5–il)azepan–1–il]–*N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–1,3–tiazol–5–carboxamida



2–bromo–*N*–[(3,5–difluoropiridin–2–il)metil]–1,3–tiazol–5–carboxamida (204 mg, 612 µmol) y diclorhidrato de *diamix*–5–(azepan–4–il)–1,1–difluoro–5–azaespiro[2,5]octano (194 mg, 612 µmol) se agitaron a 120 °C en 5 ml de solución de carbonato de sodio (5,0 ml, 2,0 M, 10 mmol). Después de 30 min la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 µm 100 x 30 mm. Eluyente A:

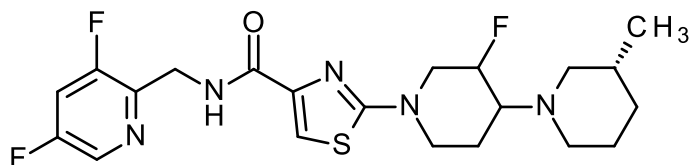
agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa, perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 189 mg (100 % de pureza, 62 % d. t.) del compuesto del título.

LC–MS (Método 1): $R_t = 0,94$ min; MS (ESIpos): $m/z = 498 [M+H]^+$

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO– d_6) δ [ppm]: 1,133 (2,06), 1,142 (1,83), 1,164 (0,97), 1,178 (0,90), 1,186 (1,69), 1,197 (1,47), 1,206 (1,48), 1,215 (0,88), 1,227 (0,45), 1,351 (1,08), 1,369 (1,22), 1,374 (0,96), 1,381 (0,58), 1,387 (0,62), 1,395 (0,96), 1,399 (1,20), 1,417 (1,58), 1,422 (1,32), 1,436 (1,96), 1,458 (3,65), 1,476 (4,32), 1,490 (2,59), 1,503 (1,49), 1,579 (2,76), 1,587 (2,68), 1,593 (2,48), 1,597 (2,45), 1,602 (2,32), 1,620 (1,16), 1,644 (0,54), 1,660 (0,68), 1,666 (1,01), 1,683 (1,31), 1,689 (1,08), 1,699 (1,04), 1,705 (1,28), 1,722 (1,03), 1,729 (0,74), 1,739 (0,47), 1,786 (1,62), 1,808 (0,81), 1,885 (1,92), 1,902 (2,88), 1,908 (2,66), 2,338 (1,81), 2,357 (2,71), 2,384 (1,25), 2,397 (1,98), 2,402 (1,93), 2,420 (3,53), 2,435 (3,12), 2,453 (2,78), 2,466 (2,20), 2,482 (1,24), 3,315 (0,82), 3,374 (1,71), 3,379 (1,45), 3,391 (2,82), 3,396 (3,31), 3,413 (2,79), 3,432 (0,78), 3,634 (1,33), 3,668 (1,30), 4,523 (8,18), 4,531 (8,26), 7,820 (16,00), 7,876 (2,24), 7,880 (2,38), 7,892 (3,31), 7,895 (3,49), 7,907 (2,32), 7,911 (2,36), 8,455 (7,27), 8,459 (7,23), 8,612 (2,58), 8,621 (5,17), 8,631 (2,61).

Ejemplo 157

ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (diastereómero 1)



65 mg de *ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida* se separaron por medio de HPLC quiral en los estereoisómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralcel OZ–H, 5 μ m, 250 x 20 mm; eluyente A: 50 % de n-heptano, eluyente B: 50% de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 18 ml/min; temperatura 50 °C, detección: 210 nm). El estereoisómero con un tiempo de retención de 4,883 min (HPLC: columna Chiraltec OZ–3, 3 μ m, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de i-hexano,

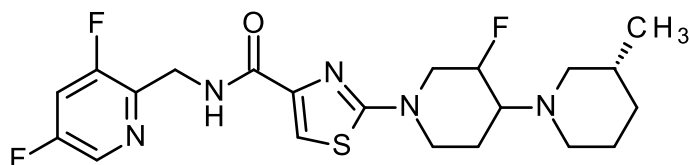
eluyente B: 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 21 mg (100% de pureza, 99% ee) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,94$ min; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,823 (14,86), 0,835 (16,00), 0,849 (1,42), 0,869 (0,63), 1,236 (0,85), 1,387 (1,14), 1,407 (1,22), 1,573 (2,13), 1,596 (1,28), 1,630 (1,35), 1,650 (1,31), 1,689 (1,24), 1,707 (1,39), 1,889 (1,27), 1,906 (2,38), 1,916 (1,76), 1,923 (2,52), 1,937 (1,47), 1,945 (1,32), 1,957 (0,51), 2,068 (0,62), 2,175 (0,82), 2,194 (1,52), 2,212 (0,85), 2,383 (0,49), 2,422 (0,58), 2,596 (0,68), 2,611 (1,03), 2,651 (1,20), 2,672 (0,67), 2,827 (1,46), 2,845 (2,46), 2,865 (1,33), 3,106 (1,10), 3,123 (2,00), 3,127 (1,96), 3,144 (1,09), 3,213 (1,63), 3,237 (1,65), 3,256 (0,81), 3,300 (5,24), 3,319 (0,75), 4,026 (1,36), 4,047 (1,35), 4,190 (0,88), 4,213 (1,55), 4,233 (0,86), 4,577 (5,51), 4,587 (5,59), 5,068 (1,55), 5,149 (1,56), 7,373 (13,52), 7,883 (1,47), 7,887 (1,57), 7,900 (2,20), 7,902 (2,27), 7,915 (1,59), 7,919 (1,70), 8,452 (6,07), 8,456 (7,08), 8,467 (3,22), 8,476 (1,57).

Ejemplo 158

15 *ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida* (diastereómero 2)



65 mg de *diamix-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3R)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida* se separaron por medio de HPLC quiral en los estereoisómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralcel OZ-H, 5 μm , 250 x 20 mm; eluyente A: 50 % de n-heptano, eluyente B: 50% de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 18 ml/min; temperatura 50 °C, detección: 210 nm). El estereoisómero con un tiempo de retención de 6,565 min (HPLC: columna Chiraltec OZ-3, 3 μm , flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de i-hexano, eluyente B: 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 22 mg (100% de pureza, 99% ee) del compuesto del título.

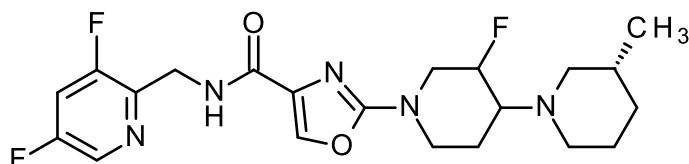
LC-MS (Método 1): $R_t = 0,95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,816 (14,95), 0,827 (16,00), 0,844 (1,56), 0,850 (1,48), 0,865 (0,73), 1,235 (0,95), 1,259 (0,49), 1,429 (1,23), 1,449 (1,33), 1,469 (0,69), 1,505 (1,15), 1,577 (1,72), 1,598 (1,31), 1,629 (1,49), 1,651 (1,43), 1,690 (1,29), 1,708 (1,52), 1,883

(0,96), 1,897 (2,04), 1,918 (2,19), 1,925 (1,68), 1,939 (1,52), 1,947 (1,43), 1,960 (0,55), 2,068 (1,18), 2,177 (0,94), 2,194 (1,68), 2,212 (0,97), 2,422 (0,40), 2,595 (0,72), 2,614 (0,91), 2,651 (1,01), 2,675 (0,67), 2,837 (2,71), 2,855 (2,60), 3,105 (1,16), 3,122 (2,09), 3,126 (2,06), 3,143 (1,18), 3,214 (1,69), 3,237 (1,76), 3,255 (0,67), 3,302 (3,65), 4,031 (1,52), 4,052 (1,43), 4,186 (0,95), 4,209 (1,64), 4,229 (0,90), 4,578 (5,83), 4,587 (5,87), 5,066 (1,70), 5,149 (1,74), 7,373 (12,51), 7,883 (1,46), 7,887 (1,60), 7,902 (2,37), 7,915 (1,61), 7,919 (1,65), 8,452 (6,19), 8,456 (7,23), 8,466 (3,38), 8,476 (1,74).

Ejemplo 159

10 *ent-N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida (diastereómero 1)



69 mg de *diamix-N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los estereoisómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralcel OZ-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 50 % de *n*-heptano, eluyente B: 50% de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 17 ml/min; temperatura 50 °C, detección: 210 nm). El estereoisómero con un tiempo de retención de 4,187 min (HPLC: columna Chiraltec OZ-3, 3 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de *i*-hexano, eluyente B: 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 24 mg (100% de pureza, 99% ee) del compuesto del título.

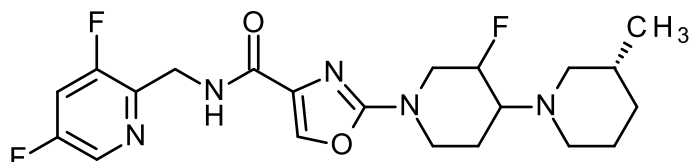
LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,817 (14,98), 0,828 (16,00), 0,842 (1,57), 0,848 (1,55), 0,862 (0,71), 1,183 (1,16), 1,236 (0,78), 1,259 (0,42), 1,360 (0,49), 1,380 (1,19), 1,400 (1,28), 1,420 (0,55), 1,545 (1,16), 1,566 (2,24), 1,582 (1,25), 1,587 (1,43), 1,623 (1,47), 1,650 (2,35), 1,670 (1,45), 1,853 (0,52), 1,861 (0,65), 1,874 (2,32), 1,882 (1,97), 1,895 (2,84), 1,903 (1,88), 1,924 (0,60), 2,163 (0,76), 2,182 (1,38), 2,200 (0,80), 2,560 (0,76), 2,581 (0,60), 2,624 (0,62), 2,643 (0,58), 2,813 (1,42), 2,832 (2,40), 2,853 (1,29), 3,057 (1,11), 3,074 (2,04), 3,078 (2,01), 3,096 (1,15), 3,182 (1,64), 3,206 (1,68), 3,247 (1,77), 3,272 (2,52), 4,084 (1,52), 4,102 (1,38), 4,106 (1,50), 4,132 (1,01), 4,150 (1,66), 4,154 (1,57), 4,174 (0,92), 4,560 (5,67), 4,570 (5,70), 5,030 (1,59), 5,112 (1,58), 7,883 (1,46), 7,887 (1,54), 7,900 (2,18), 7,903 (2,27), 7,915

(1,53), 7,919 (1,60), 8,005 (12,95), 8,206 (1,59), 8,216 (3,17), 8,226 (1,64), 8,459 (5,78), 8,463 (5,70).

Ejemplo 160

5 *ent-N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida (diastereómero 2)



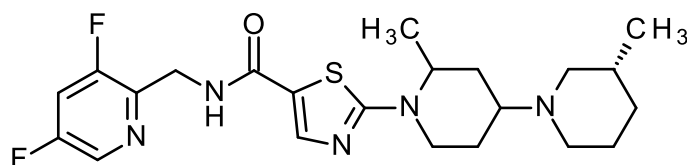
69 mg de *diamix-N*-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-3'-fluoro-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida se separaron por medio de HPLC quiral en los estereoisómeros (HPLC preparativa: columna Daicel® Chiralcel OZ-H, 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente A: 50 % de *n*-heptano, eluyente B: 50% de etanol + 0,2 % de dietilamina; flujo 17 ml/min; temperatura 50 °C, detección: 210 nm). El estereoisómero con un tiempo de retención de 5,588 min (HPLC: columna Chiraltec OZ-3, 3 µm, flujo 1 ml/min; eluyente A: 50 % de *i*-hexano, eluyente B: 50% de etanol + 0,2% de dietilamina; detección: 220 nm) se recogió. Después de separar el disolvente, se obtuvieron 25 mg (100% de pureza, 99% ee) del compuesto del título.

15 LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,809 (14,88), 0,821 (16,00), 0,837 (1,47), 0,843 (1,50), 0,859 (1,88), 0,870 (0,67), 1,181 (1,27), 1,237 (1,02), 1,401 (0,50), 1,421 (1,11), 1,441 (1,23), 1,462 (0,67), 1,495 (1,05), 1,569 (1,52), 1,591 (1,21), 1,624 (1,48), 1,645 (2,41), 1,665 (1,40), 1,865 (1,31), 1,879 (2,59), 1,886 (2,46), 1,900 (2,08), 1,907 (1,57), 1,921 (0,62), 1,928 (0,53), 2,068 (1,85), 2,166 (0,82), 2,182 (1,46), 2,200 (0,85), 2,560 (0,89), 2,580 (0,67), 2,617 (0,67), 2,640 (0,60), 2,651 (0,55), 2,824 (2,58), 2,841 (2,48), 3,058 (1,09), 3,075 (1,99), 3,079 (1,97), 3,097 (1,09), 3,167 (0,69), 3,175 (0,78), 3,182 (1,67), 3,206 (1,64), 3,248 (1,85), 3,257 (0,98), 3,260 (0,94), 3,272 (2,79), 3,320 (0,82), 4,085 (1,49), 4,107 (1,48), 4,131 (0,98), 4,150 (1,59), 4,173 (0,90), 4,560 (5,51), 4,570 (5,53), 5,031 (1,47), 5,112 (1,47), 7,884 (1,53), 7,888 (1,65), 7,900 (2,13), 7,903 (2,27), 7,915 (1,60), 7,920 (1,63), 8,005 (13,82), 8,206 (1,60), 8,216 (3,12), 8,226 (1,56), 8,459 (5,88), 8,463 (5,86).

Ejemplo 161

ent-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3*R*)-2',3'-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (diastereómero 1)

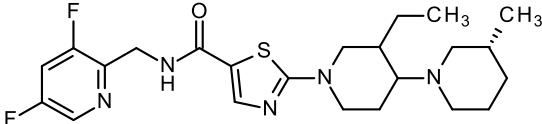
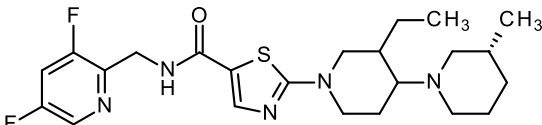


2-bromo-N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (190 mg, 568 μ mol) y diclorhidrato de diamix-(3R)-2',3-dimetil-1,4'-bipiperidina (80,6 mg, 299 μ mo) se agitaron a 120 °C en 2 ml de solución de carbonato de sodio (2,0 ml, 2,0 M, 4 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, el agente de secado se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Waters Prep LC/MS System, columna: XBridge C₁₈ 5 μ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2% en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80% en vol./20% en vol.) flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200–400 nm, inyección completa, perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 47 ml, eluyente B 0 a 2 min 23 ml, eluyente A 2 a 10 min de 47 ml a 23 ml y eluyente B de 23 ml a 47 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Eluyente C y eluyente D flujo constante de 5 ml/min en todo el tiempo de corrida). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 8,00 mg (82 % de pureza, 5 % d. t.) del compuesto del título.

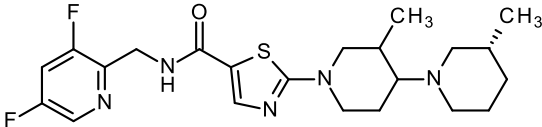
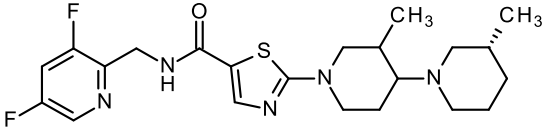
LC-MS (Método 5): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,146 (0,43), 0,771 (0,56), 0,809 (13,00), 0,826 (15,28), 0,844 (2,58), 0,851 (2,10), 1,166 (14,79), 1,183 (15,12), 1,235 (0,44), 1,296 (1,97), 1,301 (1,60), 1,312 (2,07), 1,317 (1,56), 1,373 (1,37), 1,383 (1,84), 1,393 (2,21), 1,404 (2,07), 1,413 (2,10), 1,423 (2,05), 1,434 (1,41), 1,454 (0,86), 1,512 (1,28), 1,560 (2,23), 1,592 (2,05), 1,618 (2,40), 1,637 (2,72), 1,652 (3,46), 1,665 (4,32), 1,676 (3,70), 1,728 (1,19), 1,754 (2,06), 1,764 (1,63), 1,790 (3,56), 1,817 (2,90), 2,012 (0,60), 2,041 (1,19), 2,074 (1,20), 2,102 (0,58), 2,328 (0,62), 2,366 (0,89), 2,670 (0,69), 2,710 (3,13), 2,725 (3,59), 2,732 (3,58), 3,123 (1,06), 3,149 (1,93), 3,155 (1,93), 3,182 (1,13), 3,820 (1,15), 3,852 (1,08), 4,364 (1,34), 4,517 (6,60), 4,530 (6,70), 7,811 (3,31), 7,822 (16,00), 7,885 (1,94), 7,891 (2,06), 7,910 (2,71), 7,913 (2,88), 7,932 (1,99), 7,938 (2,02), 8,462 (6,46), 8,468 (6,34), 8,644 (0,43), 8,659 (0,91), 8,673 (2,24), 8,687 (3,93), 8,701 (1,91).

Análogamente a los Ejemplos 15 a 17 se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos **162 a 163** a partir de los eductos indicados en cada caso:

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
162	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3<i>R</i>)-3'-etil-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (<i>cis</i> diastereómero 1)  a partir de <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etil-4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 91A (Enantiómero 1)), y clorhidrato de (3<i>R</i>)-3-metilpiperidina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,79–0,88 (m, 4H, aquí a 0,84 (d, 3H)), 0,88–0,94 (m, 3H), 1,02–1,12 (m, ¹H), 1,33–1,56 (m, 5H), 1,57–1,67 (m, 2H), 1,74–1,81 (m, ¹H), 1,81–1,91 (m, 2H), 2,12–2,20 (m, ¹H), 2,82–2,90 (m, ¹H), 2,91–3,05 (m, 3H), 3,92–4,04 (m, 2H), 4,52 (br. d, 2H), 7,79 (s, ¹H), 7,87–7,93 (m, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,66 (t, ¹H). LC-MS (Método 4): R_t = 0,56 min; m/z = 464 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = –20,21° (c = 0,310, metanol).
163	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3<i>R</i>)-3'-etil-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (<i>cis</i> diastereómero 2)  a partir de <i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-(3-etil-4-oxopiperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 92A (Enantiómero 2)), y clorhidrato de (3<i>R</i>)-3-metilpiperidina	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,80–0,88 (m, 4H, aquí a 0,84 (d, 3H)), 0,88–0,94 (m, 3H), 1,02–1,12 (m, ¹H), 1,33–1,57 (m, 5H), 1,57–1,67 (m, 2H), 1,74–1,80 (m, ¹H), 1,81–1,90 (m, 2H), 2,12–2,19 (m, ¹H), 2,82–3,05 (m, 4H), 3,93–4,03 (m, 2H), 4,52 (br. d, 2H), 7,79 (s, ¹H), 7,87–7,93 (m, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,66 (t, ¹H). LC-MS (Método 4): R_t = 0,56 min; m/z = 464 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = –17,69° (c = 0,360, metanol).

Análogamente a los Ejemplos 1 a 3, se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos **164 a 165** a partir de los eductos indicados en cada caso:

Ejemplo	Nombre / estructura / eductos	Datos analíticos
164	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3<i>R</i>)-3,3'-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (<i>cis</i>-diastereómero 1)  a partir de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida y dibromhidrato de (3<i>R</i>)-3,3'-dimetil-1,4'-bipiperidina (<i>cis</i>-diastereómero 1, Ejemplo 96A)	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,79–0,88 (m, 7H), 1,37–1,55 (m, 4H), 1,57–1,67 (m, 2H), 1,75–1,85 (m, 2H), 2,13–2,18 (m, ¹H), 2,21–2,28 (m, ¹H), 2,86–3,00 (m, 3H), 3,14 (dd, ¹H), 3,80 (br. d, ¹H), 3,99 (br. d, ¹H), 4,53 (d, 2H), 7,79 (s, ¹H), 7,89 (td, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,65 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; m/z = 450 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = –12,17° (c = 0,345, metanol).
165	<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2-[(3<i>R</i>)-3,3'-dimetil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida (<i>cis</i>-diastereómero 2)  a partir de 2-bromo-<i>N</i>-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida y dibromhidrato de (3<i>R</i>)-3,3'-dimetil-1,4'-bipiperidina (<i>cis</i>-diastereómero 2, Ejemplo 97A)	RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0,79–0,90 (m, 7H), 1,35–1,49 (m, 2H), 1,50–1,57 (m, 2H), 1,57–1,66 (m, 2H), 1,73–1,80 (m, ¹H), 1,81–1,87 (m, ¹H), 2,12–2,18 (m, ¹H), 2,20–2,26 (m, ¹H), 2,84–2,91 (m, 2H), 2,93–3,00 (m, ¹H), 3,15 (dd, ¹H), 3,78 (br. d, ¹H), 4,00 (br. d, ¹H), 4,52 (d, 2H), 7,79 (s, ¹H), 7,87–7,92 (m, ¹H), 8,46 (d, ¹H), 8,65 (t, ¹H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,88 min; m/z = 450 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = –25,14° (c = 0,350, metanol).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos según la invención puede demostrarse mediante estudios in vitro e in vivo, como es conocido por el experto en la técnica. Los siguientes ejemplos de aplicación describen el efecto biológico de los compuestos según la invención sin restringir la invención a estos ejemplos. Estudios de unión (B–1) y estudios de actividad (B–2) para determinar la actividad biológica se realizaron para la caracterización in vitro de la interacción receptor–sustancia.

B–1. Estudios de unión de radioligando in vitro para determinar la constante de disociación K_i en el receptor adrenérgico humano ADRA2C (Eurofins Panlabs Discovery Services, Taiwán, Ltd.)

Se usó un ensayo competitivo basado en [^3H] rauwolscina como radioligando para determinar la afinidad de unión de las sustancias de prueba al receptor ADRA2C humano.

Para configurar el ensayo de competición, se determinó la constante de disociación de equilibrio K_d del radioligando [^3H] rauwolscina en un experimento de saturación. Para ello, se incubaron homogeneizados de células CHO–K1 que expresan recombinantemente el receptor ADRA2C humano con concentraciones crecientes del radiotrazador durante 1 h a 4 °C en el tampón de unión (Tris–HCl 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó añadiendo un exceso del ligando no específico no radiomarcado prazosina (10 μM). La radiactividad se determinó en un contador de centelleo.

Los experimentos de competición se llevaron a cabo en presencia de [^3H] rauwolscina 0,5 nM y concentraciones crecientes de las sustancias de ensayo a caracterizar en las condiciones descritas con anterioridad. La concentración de la sustancia que desplaza el 50% del ligando radiomarcado se denomina valor de IC_{50} .

A partir del valor de IC_{50} medido del experimento de competición y el valor de K_d del experimento de saturación, la ecuación de Cheng–Prusoff [Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol. 22 (23): 3099–108. doi:10.1016/0006–2952(73)90196–2. PMID 4202581 PMID: 4202581], se calcula la constante de equilibrio del inhibidor K_i y describe la afinidad de las sustancias de prueba por el receptor.

30

Fórmula 1

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{\left(1 + \frac{L}{K_d}\right)}$$

Ecuación de Cheng–Prusoff. K_i = constante de equilibrio del inhibidor, IC_{50} = concentración que desplaza el 50% del ligando, K_d = constante de equilibrio del ligando, L = concentración del ligando

La siguiente Tabla 1 muestra la afinidad de unión al receptor ADRA2C humano (K_i [nM]) y la inhibición semimáxima del receptor ADRA2C humano (IC_{50} [nM]) mediante ejemplos representativos de la invención:

Tabla 1

Ejemplo N.º	hARα_2C IC₅₀ [nM]	hARα_2C K_i [nM]
1	54	24
41	130	56
64	6.2	2,8
124	5,1	2,3

A partir de los datos de la Tabla 1, puede verse que tienen lugar tanto una unión al receptor ADRA2C humano como un bloqueo de la actividad biológica del receptor ADRA2C humano por las sustancias de prueba enumeradas. Los resultados de la Tabla 1 demuestran así el mecanismo de acción de los compuestos según la invención como inhibidores de ADRA2C.

B–2. Ensayo de actividad in vitro para determinar la inhibición de ADRA2C recombinante

El receptor ADRA2C humano pertenece a los receptores acoplados a proteína G (proteína dependiente de guanina), cuya función principal es transducir señales al interior de la célula.

Los estudios sobre la inhibición de los receptores ADRA2C humanos recombinantes se llevaron a cabo en células CHO–K1 transfectadas de forma estable que coexpresan la proteína G_{aq} y la fotoproteína aequorina sensible al calcio. La unión del agonista noradrenalina al receptor ADRA2C en este sistema recombinante conduce a la liberación de calcio de los depósitos intracelulares después de la activación de una cascada de señales y se detecta como una señal de bioluminiscencia por el sensor de calcio intracelular aequorina. El método se describe en detalle en la siguiente referencia. [Wunder F., Kalthof B., Muller T., Hueser J. Functional Cell–Based Assays in Microliter Volumes for Ultra–High Throughput Screening. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, Volume 11, Number 7, 2008, pp. 495–504(10). doi.org/10.2174/138620708785204054]

La actividad de las sustancias de ensayo se determinó por su capacidad para inhibir el aumento inducido por agonistas en la señal de bioluminiscencia. La concentración que puede bloquear este aumento de señal a la mitad se conoce como IC₅₀. El valor de IC₅₀ se calculó utilizando la función logística de 4 parámetros (función de Hill):

5

Fórmula 2: función de Hill

$$Y(x) = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + 10^{(logIC_{50} + x) - HillSlope}}$$

Top = límite superior, bottom = límite inferior, Slope = inclinación, IC₅₀ = punto de inflexión

- 10 La siguiente Tabla 2 enumera los valores de IC₅₀ determinados para realizaciones de ejemplo individuales de la invención a partir de este ensayo (en parte como valores medios de varias determinaciones individuales independientes):

Tabla 2

Ejemplo N.º	ARα₂C IC₅₀ [nM]
1	121
2	5,2
3	2,9
4	169
5	335
6	335
7	49,6
8	591
9	170
10	21,4
11	140
12	107
13	209
14	211
15	1850

Ejemplo N.º	ARα₂C IC₅₀ [nM]
16	2000
17	26,5
18	6800
19	690
20	110
21	7,2
22	640
23	17
24	1060
25	2400
26	280
27	310
28	890
29	96
31	89

Ejemplo N.º	ARα₂C IC₅₀ [nM]
32	640
33	15
34	640
35	1000
36	190
37	200
38	2340
39	135
41	243
43	261
44	41,2
46	8,3
47	25
48	17
49	56
50	73,5
51	150
52	6,7
53	110
54	230
55	150
56	240
57	830
58	870
59	11
60	74
61	87
62	130
63	570

Ejemplo N.º	ARα₂C IC₅₀ [nM]
64	1,4
65	4,5
66	1,5
67	2,2
68	4,3
69	5,5
70	22
71	100
72	180
73	219
74	285
75	345
76	400
77	640
78	755
79	50,3
80	90,5
81	22,2
82	102
83	98,1
84	65
85	600
86	28
87	25,5
88	489
89	230
90	971
91	284
92	85

Ejemplo N.º	ARα₂C IC₅₀ [nM]
93	630
94	150
95	800
96	1000
97	1300
98	1600
99	590
100	2,9
101	2,3
102	0,085
103	0,83
104	10
105	4,3
106	0,5
107	37
108	0,37
109	0,85
110	1,5
111	0,49
112	1,2
113	0,61
114	1,3
115	0,61
116	11
117	0,65
118	7,7
119	30
120	41
121	0,65

Ejemplo N.º	ARα₂C IC₅₀ [nM]
122	13
123	260
124	2,9
125	0,49
126	2,3
127	8,4
128	550
129	10
130	0,54
131	1,9
132	0,71
133	0,95
134	0,74
135	0,26
136	320
137	19
138	6,5
139	0,65
140	0,32
141	8,7
142	6,7
143	0,42
144	1,8
145	1,0
146	1,72
148	1,3
149	35
150	200
151	170

Ejemplo N.º	AR α ₂ C IC ₅₀ [nM]
152	660
153	23
154	31
155	2,5
156	36
157	2,7
158	98

Ejemplo N.º	AR α ₂ C IC ₅₀ [nM]
159	25
160	435
161	233
162	810
163	480
164	24
165	410

Puede verse a partir de los datos de la Tabla 2 que la actividad biológica del receptor ADRA₂C humano está bloqueada por las sustancias de prueba enumeradas. Los resultados de la Tabla 1 demuestran así el mecanismo de acción de los compuestos según la invención como inhibidores de ADRA₂C.

5 B–3. Modelo animal de apnea obstructiva del sueño en cerdos

Al usar presión negativa, los cerdos anestesiados que respiran espontáneamente pueden colapsar y así bloquear las vías respiratorias superiores [Wirth et al., Sleep 36, 699–708 (2013)].

Se utilizan cerdos campestres alemanes para el modelo. Los cerdos se anestesian y traqueostomizan. Se ata una cánula en la parte rostral y caudal de la tráquea. La cánula rostral se conecta mediante una pieza en T por un lado a un dispositivo que genera presiones negativas y por otro lado a la cánula caudal. La cánula caudal se conecta a la cánula rostral por medio de una pieza en T y a un tubo que permite la respiración espontánea sin pasar por las vías respiratorias superiores. Al cerrar y abrir los tubos en consecuencia, es posible que el cerdo cambie de la respiración nasal normal a la respiración a través de la cánula caudal, mientras que las vías respiratorias superiores están aisladas y conectadas al dispositivo para generar las presiones negativas. La actividad muscular del *Musculus genioglossus* se registra mediante un electromiograma (EMG).

En ciertos momentos, la colapsabilidad de las vías respiratorias superiores es probada por la respiración del cerdo a través de la cánula caudal y presiones negativas de –50, –100 y –150 cm de columna de agua (cmH₂O) aplicadas a la vía aérea superior. Esto hace que las vías respiratorias superiores colapsen, lo que se indica por una interrupción en el flujo de aire y una caída de presión en el sistema de mangueras. Esta prueba se lleva a cabo antes de administrar la sustancia de prueba y a ciertos intervalos después de que se haya administrado la sustancia de prueba. Una sustancia de

prueba adecuadamente eficaz puede prevenir este colapso de las vías respiratorias en la fase inspiratoria.

La sustancia de ensayo se puede administrar por vía intranasal, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intraduodenal o intragástrica.

5 **C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas**

Los compuestos según la invención se pueden convertir en preparados farmacéuticos de la siguiente manera:

Comprimido:

Composición:

- 10 100 mg del compuesto según la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

- 15 La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos convencional (ver el formato del comprimido más arriba). Se utiliza una fuerza de prensado de 15 kN como guía para el prensado.

20 **Suspensión de aplicación oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

- 25 Una dosis única de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol y el compuesto según la invención se añade a la suspensión. El agua se agrega mientras se agita. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 horas hasta que el Rhodigel se haya hinchado.

Solución de aplicación oral:

Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis única de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 20 g de solución oral.

5 **Preparación:**

El compuesto según la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se continúa el proceso de agitación hasta que el compuesto según la invención se haya disuelto completamente.

Solución i.v.:

- 10 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se filtra de forma estéril y se introduce en recipientes para inyección estériles y sin pirógenos.

Solución de aplicación nasal:

- 15 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, agua purificada, tampón fosfato, tampón citrato). La solución puede contener otros aditivos para isotonicidad, conservación, ajuste del valor de pH, mejora de la solubilidad y/o estabilización.