

**Carboxamidas heterocíclicas sustituidas y su uso**

- La presente solicitud se refiere a nuevas carboxamidas heterocíclicas sustituidas, a procesos para su preparación, a su uso solas o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y a su uso para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de dificultades respiratorias, incluidas las dificultades respiratorias inducidas por el sueño tales como la apnea del sueño central y obstructiva, el ronquido (ronquido primario y obstructivo), la disfagia, los trastornos vasculares periféricos y cardíacos, incluidas las microangiopatías diabéticas, y los trastornos del sistema nervioso periférico y central, incluidos los trastornos neurodegenerativos y neuroinflamatorios.
- 10 Los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  ( $\alpha_2$ -AR) pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteína G. Se unen a las proteínas G inhibitorias  $G_i$  y  $G_0$  sensibles a la toxina pertussis y reducen la actividad del adenilato ciclase. Están implicados en la mediación de diversos efectos fisiológicos en distintos tejidos tras la estimulación por catecolaminas endógenas (adrenalina, noradrenalina), que se liberan por sinapsis o alcanzan el sitio de acción a través de la sangre. Los  $\alpha_2$ -AR desempeñan un importante
- 15 papel fisiológico, principalmente en el sistema cardiovascular y en el sistema nervioso central. Estudios bioquímicos, fisiológicos y farmacológicos han demostrado que, además de diversos subtipos  $\alpha_1$ -AR, existen tres subtipos  $\alpha_2$ -AR ( $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  y  $\alpha_{2C}$ ) en muchas células y tejidos diana de relevancia cardiovascular y en células y tejidos diana neuronales, lo que los convierte en proteínas diana atractivas para intervenciones terapéuticas. Sin embargo, la elucidación de la función
- 20 fisiológica precisa de los subtipos de receptores sigue siendo difícil hasta la fecha debido a la falta de ligandos y/o antagonistas altamente selectivos de los respectivos  $\alpha_2$ -AR. [Gyires *et al.*,  *$\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions*, *Neurochemistry International* **55**, 447-453, 2009; Tan and Limbird, *The  $\alpha_2$ -Adrenergic Receptors: Adrenergic Receptors in the 21st Century/Receptors*, 2005, 241-265].
- 25 La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio relacionado con el sueño que se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción de las vías aéreas superiores.

Al inhalar, la permeabilidad de las vías aéreas superiores se garantiza por la interacción de dos fuerzas opuestas. Los efectos dilatadores de la musculatura de las vías aéreas superiores contrarrestan la presión intraluminal negativa, que contrae el lumen. La contracción activa del diafragma y de los

30 otros músculos respiratorios auxiliares genera una presión negativa en las vías aéreas, constituyendo así la fuerza motriz para la respiración. La estabilidad de las vías aéreas superiores está determinada sustancialmente por la coordinación y la propiedad contráctil de los músculos dilatadores de las vías aéreas superiores.

Se supone que el colapso de las vías aéreas superiores en la AOS ocurre tempranamente durante el sueño, ya que la actividad de varios músculos dilatadores de las vías aéreas superiores se reduce, lo que da lugar a que las vías aéreas anatómicamente susceptibles ya no permanezcan abiertas. Sin embargo, algunos músculos dilatadores de las vías aéreas superiores, incluido el músculo geniogloso, que es el más importante de los extensores de las vías aéreas superiores y está innervado por el nervio hipogloso, pueden aumentar su actividad durante el sueño como reacción a estímulos respiratorios y posiblemente contrarrestar algunos de estos cambios durante el sueño temprano. Se ha observado que los pacientes con AOS presentan intervalos libres de apnea en los que la actividad del músculo geniogloso es solo un 25-40 % mayor en comparación con las fases del sueño con apnea obstructiva frecuente [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 noradrenalina es un neuromodulador de la actividad de las neuronas motoras hipoglosas [Horner R.L. *Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. Respir Physiol Neurobiol* 2008, 164(1-2): 179-196]. Se supone que la estimulación noradrenérgica reducida conduce a una reducción inducida por el sueño de la excitabilidad de las neuronas motoras hipoglosas, lo que da lugar a una actividad reducida de los músculos dilatadores de las vías aéreas superiores, en particular una actividad reducida del geniogloso.

Se ha demostrado que el aumento de la concentración de noradrenalina en el cerebro por la administración del inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina reboxetina mejoró la gravedad de la apnea del sueño en pacientes que padecen apnea obstructiva del sueño (Aldrete TJ, Aishah A, Loffler KA, et al. The norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine alone reduces obstructive sleep apnea severity: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *J Clin Sleep Med*. 2023 Enero 1;19(1):85–96).

Los pacientes que padecen apnea obstructiva del sueño presentan alta mortalidad y morbilidad como resultado de trastornos cardiovasculares tales como hipertensión, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular [Vrints et al., *Acta Clin Belg.*, 68, 169-78 (2013)].

Los receptores adrenérgicos  $\alpha_{2C}$  regulan la liberación de noradrenalina desde las neuronas noradrenérgicas centrales. Son autorreceptores implicados en la inhibición de la retroalimentación presináptica de la noradrenalina [Hein L. et al, *Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission Nature* 1999, 402(6758): 181-184].

El aumento de la actividad de las neuronas motoras del nervio hipogloso por el antagonismo del adrenoceptor alfa2C puede estabilizar las vías aéreas superiores y proteger contra el colapso y la oclusión. Además, el ronquido también puede suprimirse por la estabilización de las vías aéreas superiores.

En el caso del ronquido primario, no hay obstrucción de las vías aéreas superiores. Sin embargo, debido a la constricción de las vías aéreas superiores, la velocidad del flujo del aire que se inhala y exhala aumenta. Esto, combinado con la musculatura relajada, provoca que los tejidos blandos de la cavidad oral y de la faringe vibren en la corriente de aire. Esta vibración suave genera entonces los típicos ruidos de ronquido.

El ronquido obstructivo (síndrome de resistencia de las vías aéreas superiores, ronquido intenso, síndrome de hipopnea) está causado por una obstrucción parcial repetida de las vías aéreas superiores durante el sueño. Esto da lugar a un aumento de la resistencia de las vías aéreas y, por tanto, a un incremento del trabajo respiratorio con fluctuaciones considerables en la presión intratorácica. Durante la inspiración, la presión intratorácica negativa puede alcanzar valores similares a los que se observan como resultado de una obstrucción completa de las vías aéreas durante la apnea obstructiva del sueño. Las consecuencias fisiopatológicas para el corazón, la circulación y la calidad del sueño corresponden a las de la apnea obstructiva del sueño. Al igual que en la apnea obstructiva del sueño, se supone que la patogénesis es una actividad deteriorada de los músculos dilatadores de la faringe durante la inspiración al dormir. Con frecuencia, el ronquido obstructivo es la etapa preliminar de la apnea obstructiva del sueño [Hollandt *et al.*, *HNO*, 48, 628-634 (2000)].

La apnea central del sueño (ACS) ocurre cuando la función cerebral o el control de la respiración están deteriorados. La ACS se caracteriza por la falta de estímulos respiratorios durante el sueño, lo que da lugar a episodios recurrentes de respiración insuficiente o ausencia de respiración y a un intercambio gaseoso deteriorado. Existen diversas manifestaciones de la ACS. Estas incluyen la respiración periódica en grandes altitudes, la ACS idiopática (ICSA), la apnea central inducida por narcóticos, el síndrome de hipoventilación (OHS) y la respiración de Cheyne-Stokes (CSB). Los mecanismos exactos en los diferentes tipos de ACS pueden variar considerablemente; sin embargo, una característica principal es la estimulación respiratoria inestable durante el sueño [Eckert D.J. *et al.*, *Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest* 2007, 131(2): 595-607].

La disfagia es una dificultad para tragar que puede tener diversas causas. La regulación compleja de la deglución tiene lugar en diversas estructuras del cerebro. Existe una conexión bidireccional entre la corteza cerebral, el tracto corticonuclear, el tronco encefálico y la musculatura periférica de la deglución. La regulación y la ejecución del acto de tragar implican esencialmente cinco nervios craneales (el nervio trigémino (V), el nervio facial (VII), el nervio glossofaríngeo (IX), el nervio vago (X) y el nervio hipogloso (XII)) y más de 25 pares musculares [Arens C., *Position paper of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery and the German Society of Phoniatrics and Pediatric Audiology - current state of clinical and endoscopic diagnostics, evaluation, and therapy of swallowing disorders in children and adults. Laryngorhinootologie*, Marzo 2015; 94 Suppl 1:306-54].

La disfagia puede tener causas muy diferentes, por ejemplo trastornos estructurales de la cavidad oral y/o de la laringe, causas psicógenas y trastornos neurológicos (disfagia neurogénica), tales como, entre otros, la enfermedad de Parkinson, la distrofia miotónica, la esclerosis lateral amiotrófica, el infarto cerebral, el traumatismo craneoencefálico, las lesiones del tronco encefálico, las miositis y los trastornos neuromusculares [Karkos PD, *Current evaluation of the dysphagic patient. Hippokratia*. Julio 2009;13(3):141-6]. Las neuronas noradrenérgicas y los  $\alpha_2$ -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].

Los  $\alpha_2$ -AR también desempeñan un papel importante en los cambios cardiovasculares. Por ejemplo, la regulación de la contractilidad del corazón está regulada, en primer lugar, por la modulación central de los nervios eferentes simpáticos. Además, el sistema eferente simpático también regula efectos directos sobre las células musculares lisas y las células endoteliales vasculares. Así, el sistema simpático participa en la regulación del rendimiento de bombeo del corazón, pero también en el control de la perfusión local de diversos lechos vasculares. Esto también se controla a través de los  $\alpha_2$ -AR implicados en la regulación de la resistencia periférica. De este modo, los vasos sanguíneos están inervados por fibras nerviosas simpáticas que discurren por la adventicia y cuyos extremos están provistos de varicosidades para la liberación de noradrenalina. La noradrenalina liberada modula, a través de los  $\alpha_2$ -AR en las células endoteliales y en las células musculares lisas, el tono vascular local correspondiente.

Además de los efectos sobre los nervios eferentes simpáticos, la función cardiovascular periférica también está regulada por  $\alpha_2$ -AR pre- y postsinápticos. Las células musculares lisas y las células endoteliales expresan diferentes subtipos de  $\alpha_2$ -AR. La activación de los receptores  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  y  $\alpha_{2C}$  en las células musculares lisas conduce a la contracción con la consiguiente vasoconstricción [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 diferentes tamaños de vasos. Así, los  $\alpha_{2A}$ -AR parecen expresarse prácticamente de forma exclusiva en las grandes arterias, mientras que los  $\alpha_{2B}$ -AR contribuyen más al tono vascular en las pequeñas arterias y venas. El  $\alpha_{2B}$ -AR parece desempeñar un papel en la hipertensión inducida por sal [Gyires *et al.*,  *$\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International* 55, 447-453, (2009)]. El papel del  $\alpha_{2C}$ -AR en la hemodinámica aún no se comprende completamente; sin embargo, los receptores  $\alpha_{2C}$  parecen mediar la vasoconstricción venosa. También están implicados en el aumento inducido por el frío de la vasoconstricción inducida por adrenoceptores [Chotani *et al.*, *Silent  $\alpha_{2C}$  adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. Am J Physiol* 278:H1075-H1083, 2000; Gyires *et al.*,  *$\alpha_2$ -Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions, Neurochemistry International* 55, 447-453, (2009)]. El frío y otros factores (p. ej., proteínas tisulares, estrógeno) regulan el acoplamiento funcional del  $\alpha_{2C}$  a

las vías de señalización intracelular [Chotani *et al.*, *Distinct cAMP signaling pathways differentially regulate  $\alpha_{2C}$  adrenoceptor expression: role in serum induction in human arteriolar smooth muscle cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H69-H76, (2005)].

- En condiciones fisiopatológicas, el sistema adrenérgico puede activarse, lo que puede conducir, por ejemplo, a hipertensión, insuficiencia cardíaca, aumento de la activación plaquetaria, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, trombosis, trastornos circulatorios periféricos, accidente cerebrovascular y disfunción sexual. Así, por ejemplo, la fisiopatología del síndrome de Raynaud y de la esclerodermia no está sustancialmente aclarada, pero está asociada con una actividad adrenérgica alterada. Así, los pacientes que padecen síndrome de Raynaud espástico muestran, por ejemplo, una expresión significativamente elevada de receptores  $AR\alpha_2$  en sus plaquetas. Esto puede estar relacionado con los ataques vasoespásticos observados en estos pacientes [Keenan and Porter,  *$\alpha_2$ -Adrenergic receptors in platelets from patients with Raynaud's syndrome, Surgery*, V94(2), (1983)].
- En virtud de la eficiencia esperada elevada y el bajo nivel de efectos secundarios, un posible tratamiento para tales trastornos dirigido a la modulación del sistema adrenérgico activado en los organismos constituye un enfoque prometedor. En particular en los diabéticos, que con frecuencia presentan niveles elevados de catecolaminas, los trastornos circulatorios periféricos (microangiopatías) tales como la retinopatía diabética, la nefropatía o también 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 crucial en la progresión de la enfermedad (micro- y macroangiopatía). Una mayor expresión de los receptores adrenérgicos  $\alpha_{2C}$  asociada con niveles elevados de catecolaminas puede estar implicada en estos procesos fisiopatológicos en diabéticos.
- En 2011 había 350 millones de diabéticos en todo el mundo ( $\approx 6,6$  % de la población), y se espera que este número se duplique para 2028. Las úlceras del pie diabético son la causa más frecuente de hospitalizaciones de diabéticos. El riesgo de que un diabético desarrolle una úlcera del pie diabético a lo largo de su vida es del 15-25 %, el 15 % de todas las úlceras del pie diabético conducen a amputación. En todo el mundo, el 40-70 % de todas las amputaciones no traumáticas se realizan en diabéticos. Los factores de riesgo para las úlceras del pie diabético son traumatismos, mal control metabólico, polineuropatía sensitiva, motora y autónoma, calzado inadecuado, infecciones y trastornos arteriales periféricos. El tratamiento de las úlceras del pie diabético requiere equipos interdisciplinarios y emplea un enfoque multifactorial: pérdida de peso, revascularización (en caso de enfermedad arterial oclusiva periférica, PAOD), mejoras en el control metabólico, escisión de la herida, apósitos, dalteparina, Regranex (PDGF) y amputación. Los costos de tratamiento por úlcera del pie diabético (sin amputación) son de 7000-10 000 USD. El 33 % de todas las úlceras del pie

diabético no cicatrizan en un plazo de 2 años, y existe una alta tasa de recaída (34 % en el primer año, 61 % en 3 años).

Las arilpiperazinas como antagonistas del subtipo C del adrenoceptor  $\alpha_2$  (alfa-2C) y su preparación y su uso como medicamentos se conocen a partir de WO 03/082866 A1, donde los compuestos se describen como útiles para el tratamiento de trastornos tales como trastornos de estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, blefaroespasmos u otras distonías focales, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, psicosis inducida por medicamentos, enfermedad de Huntington, un trastorno causado por fluctuaciones en el nivel de hormonas sexuales, trastorno de pánico, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve. Nada se conoce acerca del uso de estos compuestos en el tratamiento de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, preferiblemente apnea del sueño obstructiva y central y ronquido.

Las carboxamidas heterocíclicas sustituidas como potentes inhibidores del subtipo C del adrenoceptor  $\alpha_2$  (alfa-2C) y su preparación se divulgan en WO2021/089683 A1.

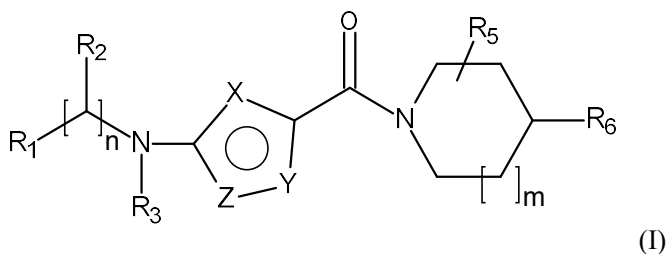
Los compuestos de la presente solicitud son adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades causadas por la activación o por un receptor adrenérgico  $\alpha_{2C}$  activado, y de enfermedades secundarias a daño relacionado con el receptor adrenérgico  $\alpha_{2C}$ .

Los trastornos que pueden mencionarse en este contexto son en particular dificultades respiratorias, dificultades respiratorias inducidas por el sueño tales como apnea del sueño central y obstructiva, apnea del sueño mixta, respiración de Cheyne-Stokes, ronquido (ronquido primario y obstructivo), impulso respiratorio central alterado, muerte súbita del lactante, hipoxia y apnea postoperatorias, 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) tales como retinopatía diabética, nefropatía diabética y trastornos de cicatrización de heridas (úlceras del pie diabético), trastornos del sistema nervioso periférico y central, en particular demencia, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH), síndrome de 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, trastornos causados por cambios en las hormonas sexuales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington.

Es objeto de la presente invención proporcionar nuevas sustancias que actúen como antagonistas potentes y selectivos del receptor adrenérgico  $\alpha_{2C}$  y que, como tales, sean adecuadas para el tratamiento y/o la prevención de dificultades respiratorias, dificultades respiratorias inducidas por el

sueño tales como apnea del sueño obstructiva y central, ronquido, disfagia, trastornos del sistema nervioso periférico y central y trastornos circulatorios periféricos (microangiopatías) tales como retinopatía diabética, nefropatía diabética y trastornos de cicatrización de heridas (úlceras del pie diabético).

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I)



en la que

X es S, N u O;

5 Y es N, S u O,

donde, cuando X es S, Z es N;

donde, cuando X es O, Z es N;

Y es CR<sub>4</sub>, O o NR<sub>4</sub>,

donde, cuando X es N y Z es N, Y es O;

10 donde, cuando X es S, Y es CR<sub>4</sub> o NR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> es heteroarilo de 5 a 10 miembros, fenilo, heterocicloalquilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) o cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>),

en el que el heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno;

donde el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta trisustituido por halógeno,

15 donde el alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta trisustituido por halógeno,

en el que el fenilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, hidroxí, halógeno;

donde el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta trisustituido por halógeno,

20 en el que el cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y el heterocicloalquilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) pueden estar sustituidos por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, hidroxí, halógeno;

donde el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta trisustituido por halógeno,

en el que el cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y el heterocicloalquilo-(C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) pueden estar fusionados a un heteroarilo de 5 a 10 miembros,

5                    donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido por 1 o 2  
                      sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-  
                      C<sub>4</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y halógeno;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>);

en el que el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta trisustituido por halógeno,

10                  en el que el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido por ciano o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en el que el cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) puede estar hasta trisustituido por halógeno,

o

junto con el átomo de carbono al que R<sub>2</sub> está unido forma un anillo cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>),

15      o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos forman un anillo cicloalquilo-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilo-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>),

en el que el cicloalquilo-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) puede estar fusionado a un heteroarilo de 5 a 10 miembros,

20                    donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido por 1 o 2 sustituyentes  
                      seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y  
                      halógeno;

en el que el heterocicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) puede estar fusionado a un heteroarilo de 5 a 10 miembros,

25                    donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros puede estar sustituido por 1 o 2 sustituyentes  
                      seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y  
                      halógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en el que el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta trisustituido por halógeno,

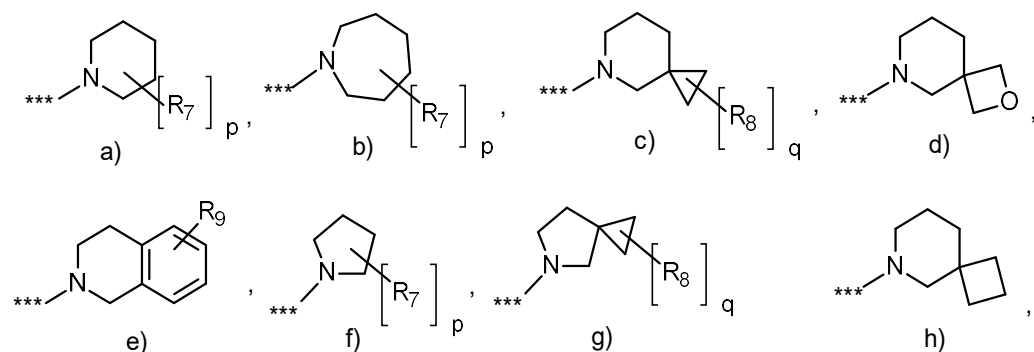
R<sub>4</sub> en CR<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo, halógeno; en el que el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta trisustituido por halógeno y el fenilo puede estar sustituido por halógeno,

en NR<sub>4</sub> está ausente o es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo;

5 en el que el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta trisustituido por halógeno y el fenilo puede estar sustituido por halógeno,

R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno,

R<sub>6</sub> es un grupo de fórmula a), b), c), d), e), f) o g)



10 ,

en el que \*\*\* marca la unión al anillo de piperidina adyacente,

en el que R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalcoxi-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo,

15 donde el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido por cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalcoxi-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta trisustituido por halógeno,

donde el alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido por cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta trisustituido por halógeno,

20 donde el cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido por monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo y hasta disustituido por halógeno,

donde el alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido por cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta trisustituido por halógeno,

donde el cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar mono- o disustituido por halógeno,  
donde el cicloalcoxi-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta disustituido por halógeno,

en el que R<sub>8</sub> es hidrógeno o flúor,

en el que R<sub>9</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno;

5                    donde el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido por alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

n representa 0 o 1,

m representa 0, 1 o 2,

p representa 0, 1 o 2 y

q representa 0, 1 o 2,

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

Los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de sus sales, los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y que son de las fórmulas mencionadas a continuación y las sales, solvatos y solvatos de sus sales, y los compuestos que están  
15            comprendidos por la fórmula (I) y que se citan a continuación como ejemplos de trabajo y las sales, solvatos y solvatos de sus sales, si los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y que se mencionan a continuación no son ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

20            Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. También están comprendidas las sales que no son en sí mismas adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero que pueden utilizarse, por ejemplo, para el aislamiento, la purificación o el almacenamiento de los compuestos de la invención.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede  
25            ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que posea un átomo de nitrógeno suficientemente básico en una cadena o en un anillo, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, o “ácido mineral”, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido disulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, por ejemplo 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 diglucónico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pivalico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido itacónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido adípico, ácido alginico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido D-glucónico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido glucoheptanoico, ácido glicerofosfórico, ácido aspártico, ácido sulfosalicílico o ácido tiociánico.

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

Los expertos en la técnica reconocerán además que es posible preparar sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados por la reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado por cualquiera de una serie de métodos conocidos. Alternativamente, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos ácidos de la presente invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la presente invención con la base apropiada por una variedad de métodos conocidos.

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

En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de intermedios y de ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como forma salina con la base o el ácido correspondiente, la composición estequiométrica exacta de dicha forma salina, tal como

se obtiene por el respectivo proceso de preparación y/o purificación, es, en la mayoría de los casos, desconocida. Salvo que se indique lo contrario, los sufijos en los nombres químicos o fórmulas estructurales relativos a sales, tales como “clorhidrato”, “trifluoroacetato”, “sal de sodio”, o “x HCl”, “x CF<sub>3</sub>COOH”, “x Na<sup>+</sup>”, por ejemplo, significan una forma salina, sin especificación de la estequiometría de esta sal. Esto se aplica de forma análoga a los casos en los que los intermedios de síntesis o los compuestos de ejemplo o sus sales se han obtenido como solvatos, por ejemplo, hidratos, por los procesos de preparación y/o purificación descritos.

Los solvatos en el contexto de la invención se describen como aquellas formas de los compuestos de la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos en la que la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son los hidratos.

Los compuestos de la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros configuracionales o, en su caso, también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluidos aquellos en el caso de atropisómeros). La presente invención abarca por lo tanto los enantiómeros y diastereómeros, y sus respectivas mezclas. Es posible aislar los constituyentes estereoisoméricamente homogéneos a partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida. Se da preferencia a emplear métodos cromatográficos para este propósito, especialmente cromatografía HPLC en fases de separación aquirales o quirales. En el caso de ácidos carboxílicos como intermedios o productos finales, la separación es alternativamente también posible por sales diastereoméricas utilizando bases aminas quirales.

En el contexto de la presente invención, el término “enantioméricamente puro” se entiende en el sentido de que el compuesto en cuestión, con respecto a la configuración absoluta de los centros quirales, está presente en un exceso enantiomérico de más del 95 %, preferiblemente más del 98 %. El exceso enantiomérico, ee, se calcula aquí evaluando un cromatograma de análisis HPLC en una fase quiral utilizando la fórmula siguiente:

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

Si los compuestos de la invención pueden presentarse en formas tautómeras, la presente invención abarca todas las formas tautómeras.

La presente invención también abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Por variante isotópica de un compuesto de la invención se entiende aquí un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de la invención ha sido intercambiado por otro

átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que usual o predominantemente se presenta en la naturaleza (“fracción no natural”). La expresión “fracción no natural” se entiende como una proporción de tal isótopo superior a su frecuencia natural. Las frecuencias naturales de los isótopos que deben emplearse en este contexto pueden encontrarse en “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

5 Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo e yodo, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . Variantes isotópicas particulares de un compuesto de la invención, especialmente aquellas en las que se han

10 incorporado uno o más isótopos radiactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución del principio activo en el cuerpo; debido a la preparabilidad y detectabilidad comparativamente sencillas, especialmente los compuestos marcados con isótopos  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$  son adecuados para este propósito. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de

15 una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo, una prolongación de la vida media en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida; tales modificaciones de los compuestos de la invención pueden por lo tanto constituir también posiblemente una modalidad preferida de la presente invención. Con respecto al tratamiento y/o profilaxis de los trastornos especificados aquí, las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) contienen preferiblemente

20 deuterio (“compuestos de la fórmula general (I) que contienen deuterio”). Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) en las que se han incorporado uno o más isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$  son beneficiosas, por ejemplo, en estudios de distribución tisular de medicamento y/o sustrato. Debido a su fácil incorporabilidad y detectabilidad, estos isótopos son particularmente preferidos. Es posible incorporar isótopos emisores de positrones tales como  $^{18}\text{F}$  o

25  $^{11}\text{C}$  en un compuesto de la fórmula general (I). Estas variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) son adecuadas para su uso en aplicaciones de obtención de imágenes in vivo. Los compuestos de la fórmula general (I) que contienen deuterio y los que contienen  $^{13}\text{C}$  pueden utilizarse dentro del ámbito de estudios preclínicos o clínicos en análisis por espectrometría de masas (H. J. Leis *et al.*, *Curr. Org. Chem.*, **1998**, 2, 131). Las variantes isotópicas de los compuestos de la

30 invención pueden prepararse por procesos de uso común conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por los métodos descritos más adelante y los procedimientos descritos en los ejemplos de trabajo, utilizando modificaciones isotópicas correspondientes de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

35 Las variantes isotópicas de los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse en general por procesos conocidos por los expertos en la técnica como se describe en los esquemas y/o ejemplos descritos aquí, sustituyendo un reactivo por una variante isotópica del reactivo, preferiblemente un

- reactivo que contenga deuterio. Según los sitios de deuteración deseados, en algunos casos es posible incorporar deuterio a partir de D<sub>2</sub>O directamente en los compuestos o en reactivos que pueden utilizarse para la síntesis de tales 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 deuteración y tritiación (Y. Y. Loh *et al.*, Science 10.1126/science.aap9674 (2017)). Otro reactivo útil para la incorporación de deuterio en moléculas es el gas de deuterio. Una vía rápida para la incorporación de deuterio es la deuteración catalítica de enlaces olefínicos (H. J. Leis *et al.*, *Curr. Org. Chem.*, **1998**, 2, 131; J. R. Morandi *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34 (6), 1889) y enlaces acetilénicos (N. H. 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, también es posible utilizar catalizadores metálicos (es decir, Pd, Pt y Rh) en presencia de gas de deuterio (J. G. Atkinson *et al.*, US Patente 3966781). Diversos reactivos y unidades de síntesis deuterados están disponibles comercialmente en compañías como, por ejemplo, C/D/N Isotopes, Quebec, Canadá; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; y CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA. Puede encontrarse información adicional relativa al estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo, en Hanzlik *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3992-3997; R. P. Hanzlik *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1989**, 160, 844; P. J. Reider *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.

El término “compuesto de la fórmula general (I) que contiene deuterio” se define como un compuesto de la fórmula general (I) en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por uno o más átomos de deuterio y en el que la frecuencia de deuterio en cada posición deuterada en el compuesto de la fórmula general (I) es mayor que la frecuencia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015 %. Más particularmente, en un compuesto de la fórmula general (I) que contiene deuterio, la frecuencia de deuterio en cada posición deuterada en el compuesto de la fórmula general (I) es mayor que 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % u 80 %, preferiblemente mayor que 90 %, 95 %, 96 % o 97 %, aún más preferiblemente mayor que 98 % o 99 %, en esta posición o en estas posiciones. Será evidente que la frecuencia de deuterio en cada posición deuterada es independiente de la frecuencia de deuterio en otras posiciones deuteradas.

La incorporación selectiva de uno o más átomos de deuterio en un compuesto de la fórmula general (I) puede alterar las propiedades fisicoquímicas (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], basicity [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], lipophilicity [B. Testa *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271]) y/o el perfil metabólico de la molécula, y provocar cambios

en la proporción del compuesto original respecto a los metabolitos o en las cantidades de metabolitos formados. Tales cambios pueden conducir a beneficios terapéuticos particulares y, por lo tanto, ser preferibles en determinadas circunstancias. Se han informado tasas reducidas de metabolismo y cambio metabólico, donde se modifica la proporción de metabolitos (D. J. Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79; A. E. 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 que contiene deuterio de la fórmula general (I). En algunos casos, la sustitución por deuterio reduce o elimina la formación de un metabolito indeseado o tóxico y mejora la formación de un metabolito deseado (por ejemplo, Nevirapine: A. M. Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Uetrecht et al., *Chemical Research in Toxicology*, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. 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. Como resultado, la vida media biológica del compuesto aumenta. Los beneficios clínicos potenciales incluirían la capacidad de mantener una exposición sistémica similar con niveles máximos disminuidos y niveles mínimos aumentados. Esto podría dar lugar a menores efectos secundarios y mayor eficacia, dependiendo de la relación farmacocinética/farmacodinámica del compuesto en particular. Ejemplos de este efecto del deuterio son indiplon (A. J. Morales et al., Abstract 285, The 15<sup>th</sup> North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, October 12-16, 2008), ML-337 (C. J. Wenthur et al., *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208), y Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) Aún se han informado otros casos en los que tasas reducidas de metabolismo resultan en un aumento en la exposición al fármaco sin cambiar la tasa de depuración sistémica (por ejemplo, Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Los fármacos deuterados que muestran este efecto pueden tener requerimientos de dosificación reducidos (p. ej., menor número de dosis o menor dosis para lograr el efecto deseado) y/o pueden producir menores cargas de metabolitos.

Un compuesto de fórmula general (I) puede tener múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo. Para optimizar los efectos anteriormente descritos sobre las propiedades fisicoquímicas y el perfil metabólico, pueden seleccionarse compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I) que presenten un determinado patrón de uno o más intercambios de deuterio-hidrógeno. En particular, el/los átomo(s) de deuterio de los compuestos que contienen deuterio de fórmula general (I) está(n) unido(s) a un átomo de carbono y/o se encuentra(n) en aquellas posiciones del compuesto de fórmula general (I) que son sitios de ataque para enzimas metabolizadoras tales como, por ejemplo, el citocromo P<sub>450</sub>.

La presente invención abarca adicionalmente también profármacos de los compuestos de la invención. El término “profármacos” se refiere aquí a compuestos que pueden ser por sí mismos

biológicamente activos o inactivos, pero que se convierten mientras están presentes en el organismo, por ejemplo, por una vía metabólica o hidrolítica, en compuestos de la invención.

En el contexto de la presente invención, salvo que se especifique lo contrario, los sustituyentes se definen como sigue:

- 5    Alquilo, en el contexto de la invención, es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número particular de átomos de carbono especificado. Ejemplos incluyen: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 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 1,4,4-trimetilpentilo. Alcoxi, en el contexto de la invención, es un radical alcoxi lineal o ramificado que
- 10    tiene el número particular de átomos de carbono especificado. Ejemplos incluyen: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi.

Cicloalcoxi, en el contexto de la invención, es un radical alcoxi cíclico que tiene de 3 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: ciclopropoxi o ciclobutoxi.

- 15    Cicloalquilo o carbociclo, en el contexto de la invención, es un carbociclo saturado mono-, poli- o espirocíclico, preferiblemente mono- o bicíclico, que tiene el número respectivo de átomos de anillo especificado. Un carbociclo saturado monocíclico se denomina sinónimamente cicloalquilo. Ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, espiro[2.3]hexilo,
- 20    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[3.3.1.1<sup>3</sup>,7]decilo. Se prefieren cicloalquilos monocíclicos que tengan de 3 a 5 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

- Heterociclo o heterociclilo, en el contexto de la invención, es un heterociclo saturado monocíclico o
- 25    bicíclico que tiene el número particular de átomos de anillo especificado, contiene uno o dos heteroátomos de anillo del grupo N, O, S, SO y/o SO<sub>2</sub> y está unido a través de un átomo de carbono del anillo o, opcionalmente, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos incluyen: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofurano, tiolano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepino y hexahidro-1,4-diazepino. Se prefieren azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano,
- 30    piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

Heteroarilo, en el contexto de la invención, es un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico (heteroaromático) que tiene el número particular de átomos de anillo especificado, contiene hasta

cuatro heteroátomos de anillo idénticos o diferentes del grupo N, O y S y está unido a través de un átomo de carbono del anillo o, opcionalmente, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos preferidos incluyen: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, quinolinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo.

En general, y salvo que se indique lo contrario, los grupos heteroarilo incluyen todas las posibles formas isoméricas, por ejemplo, tautómeros e isómeros posicionales en relación con el punto de unión al resto de la molécula. Así, el término piridilo abarca, como ejemplos no limitantes, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, o el término tienilo abarca 2-tienilo y 3-tienilo.

10 Halógeno, en el contexto de la invención, incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia al cloro o al flúor.

Cuando los radicales en los compuestos de la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono- o polisustituidos, salvo que se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que aparecen más de una vez se definen independientemente unos de otros. Cuando los radicales en los compuestos de la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono- o polisustituidos, salvo que se especifique lo contrario. Se prefiere la sustitución por un sustituyente o por dos sustituyentes idénticos o diferentes.

En el contexto de la presente invención, el término “tratamiento” o “tratar” incluye inhibición, retraso, control, alivio, atenuación, restricción, reducción, supresión, repulsión o curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o del desarrollo, el curso o la progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados. El término “terapia” se entiende aquí como sinónimo del término “tratamiento”.

Los términos “prevención” y “profilaxis” se utilizan sinónimamente en el contexto de la presente invención y se refieren a la evitación o reducción del riesgo de contraer, experimentar, sufrir o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud o el desarrollo o progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

Se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en el que

30 X es S o N;

Y es N, S u O,

donde, cuando X es S, Z es N;

donde, cuando X es O, Z es N;

Y es CR<sub>4</sub>, N u O,

donde, cuando X es N y Z es N, Y es O;

5        donde, cuando X es S, Y es N o CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> es piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo, heterociclohexilo o ciclohexilo,

en el que piridinilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi;

10        en el que pirazolilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), flúor, cloro, trifluorometilo,

en el que tiazolilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro,

15        en el que tienilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, cloro,

en el que fenilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi, ciano, hidroxí, flúor, cloro, trifluorometilo;

20        en el que heterociclohexilo y ciclohexilo pueden estar fusionados a un heteroarilo de 5 a 6 miembros,

R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o ciclopropilo,

en el que el alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) puede estar sustituido por ciano o alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>),

o

junto con el átomo de carbono al que R<sub>2</sub> está unido forma un anillo de ciclopropilo,

25        o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos forman un anillo de ciclohexilo o heterocicloalquilo-(C<sub>6</sub>),

en el que ciclohexilo puede estar fusionado a un heteroarilo de 6 miembros,

en el que heterocicloalquilo-(C<sub>6</sub>) puede estar fusionado a un heteroarilo de 6 miembros,

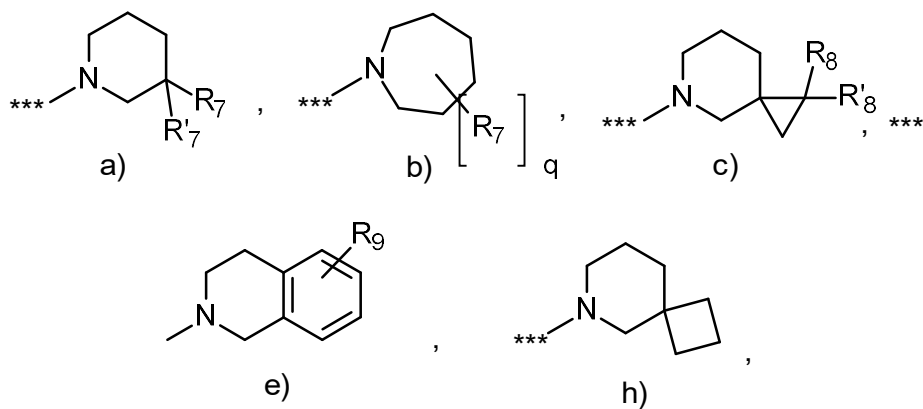
R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

5                    donde fenilo puede estar sustituido por halógeno,

R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), metoxi, flúor;

R<sub>6</sub> es uno de los grupos de las fórmulas a), b), c), e) o h),



en el que \*\*\* marca la unión al anillo de piperidina adyacente,

10                    en el que R<sub>7</sub> o R'<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), cicloalcoxi-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo,  
difluorometoxi, fenilo,

donde alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido por metoxi, n-butoxi, ciclopropilo,  
ciclobutoxi y hasta disustituido por flúor,

15                    donde metoxi puede estar sustituido por ciclopropilo, ciclobutilo,  
trifluorometilo,

donde ciclopropilo puede estar sustituido por monofluorometilo,  
difluorometilo, trifluorometilo,

donde ciclobutilo puede estar hasta disustituido por flúor,

20                    donde n-butoxi puede estar hasta disustituido por flúor,

donde (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alcoxi puede estar sustituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutoxi, trifluorometilo y

donde ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar hasta disustituidos por flúor,

donde cicloalcoxi-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta disustituido por flúor,

5 en el que R<sub>8</sub> o R'<sub>8</sub> es independientemente hidrógeno o flúor,

en el que R<sub>9</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), metoxietilo, flúor, cloro;

n representa 0 o 1 y m representa 1 o 2,

q representa 0 o 2,

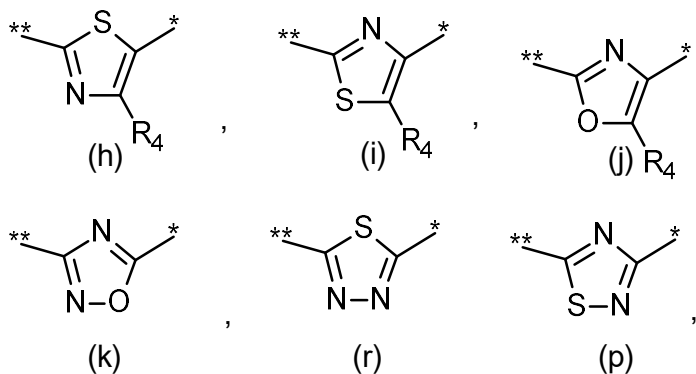
y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

10

En el contexto de la presente invención, se da preferencia a compuestos de la fórmula (I)

en el que

X, Y y Z se eligen de tal manera que el anillo aromático de 5 miembros tenga la fórmula estructural h), i), j), k), r) o p),



15

en el que \* marca la unión al grupo carbonilo y \*\* la unión al átomo de nitrógeno del grupo amino adyacente y

R<sub>1</sub> es piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo, tetrahidropiranilo o ciclohexilo,

en el que piridinilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi,

5 en el que pirazolilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), flúor, cloro, trifluorometilo,

en el que tiazolilo puede estar sustituido por cloro,

en el que tienilo puede estar sustituido por flúor,

10 en el que fenilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi, ciano, hidroxí, flúor, cloro, trifluorometilo;

en el que ciclohexilo y tetrahidropiranilo pueden estar fusionados a piridilo,

R<sub>2</sub> es hidrógeno, metilo,

en el que metilo puede estar sustituido por ciano o metoxi,

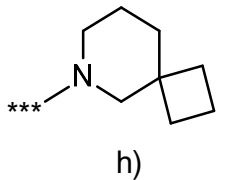
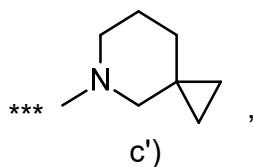
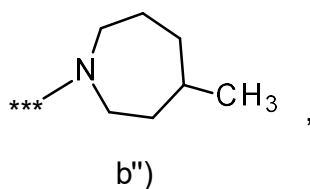
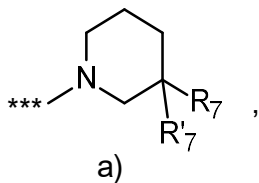
R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

15 R<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

donde fenilo puede estar sustituido por cloro,

R<sub>5</sub> es hidrógeno, flúor;

R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula a), b''), c') o h),



en el que \*\*\* marca la unión al anillo de piperidina adyacente,

en el que R<sub>7</sub> o R'<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), cicloalcoxi-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, fenilo,

5                    donde alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido por metoxi, n-butoxi, ciclopropilo, ciclobutoxi y hasta disustituido por flúor,

                         donde metoxi puede estar sustituido por ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometilo,

10                                    donde ciclopropilo puede estar sustituido por monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, donde ciclopropilo puede estar hasta disustituido por flúor,

                         donde n-butoxi puede estar hasta disustituido por flúor,

                         donde (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alcoxi puede estar sustituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutoxi, trifluorometilo y

15                    donde ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar hasta disustituidos por flúor,

                         donde cicloalcoxi-(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar hasta disustituido por flúor,

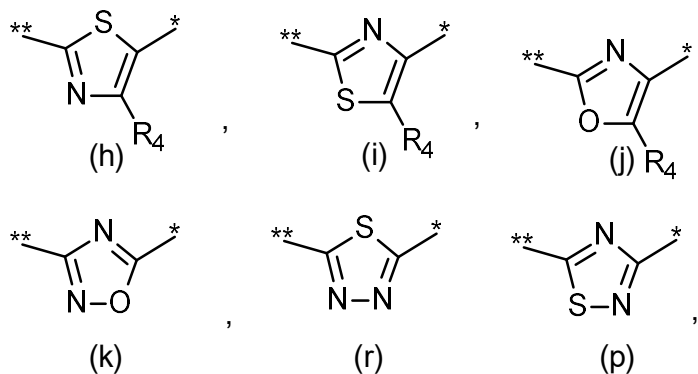
n representa 0 o 1 y

m representa 1 o 2,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

20    Se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en el que

X, Y y Z se eligen de tal manera que el anillo aromático de 5 miembros tenga la fórmula estructural  
h), i), j), k), r) o p),



en el que \* marca la unión al grupo carbonilo y \*\* la unión al átomo de nitrógeno del grupo amino adyacente y

R<sub>1</sub> es 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;

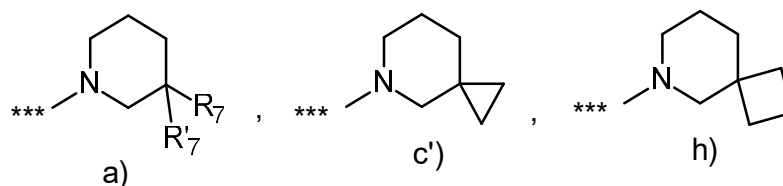
R<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, metilo;

15 R<sub>4</sub> es hidrógeno, etilo o trifluorometilo;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, metilo o flúor;

R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula a), c') o h)



20 en el que \*\*\* marca la unión al anillo de piperidina adyacente,

en el que R<sub>7</sub> y R'<sub>7</sub> son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, 3,3-difluorociclobutilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclopropilmetoximetilo, 5 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 1 y

10 m representa 1,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en el que

X, Y y Z son 1,3-tiazolilo, 1,3-oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo;

R<sub>1</sub> es piridinilo, 2-etilpiridinilo, 4,6-dimetilpiridinilo, 3,5-difluoropiridinilo, 3-fluoropiridinilo, 4-15 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, 2,5-20 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;

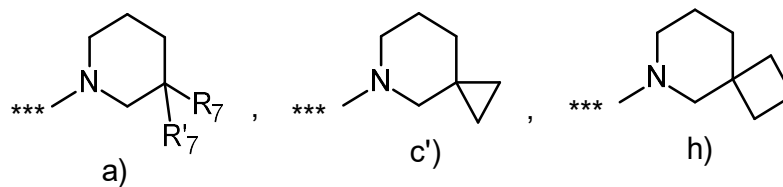
R<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, metilo;

25 R<sub>4</sub> es hidrógeno, etilo, trifluorometilo;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, metilo o flúor;

R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula a), o c') o h)



en el que \*\*\* marca la unión al anillo de piperidina adyacente,

5        en el que R<sub>7</sub> y R'<sub>7</sub> son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-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-  
10        difluorociclobutiloxi, fluorometilciclopropilmetoxi, difluorometilciclopropilmetoxi, trifluorometilciclopropilmetoxi, flúor;

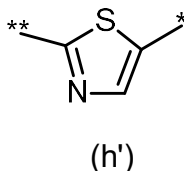
n representa 1 y

m representa 1,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

15        Se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en el que

X, Y y Z se eligen de tal manera que el anillo aromático de 5 miembros tenga la fórmula estructural h'),



20        R<sub>1</sub> es 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-  
25        difluorofenilo, 5-cloro-2-hidroxifenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 2-

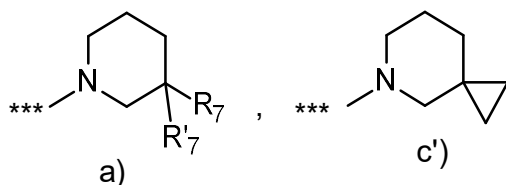
cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazolilo, 5-cloro-1,3-tiazolilo, 5-fluoro-2-tienilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo;

5 R<sub>5</sub> es hidrógeno, flúor;

R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula a) o c')



en el que \*\*\* marca la unión al anillo de piperidina adyacente,

10 en el que R<sub>7</sub> y R'<sub>7</sub> son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-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;

15

n representa 1 y

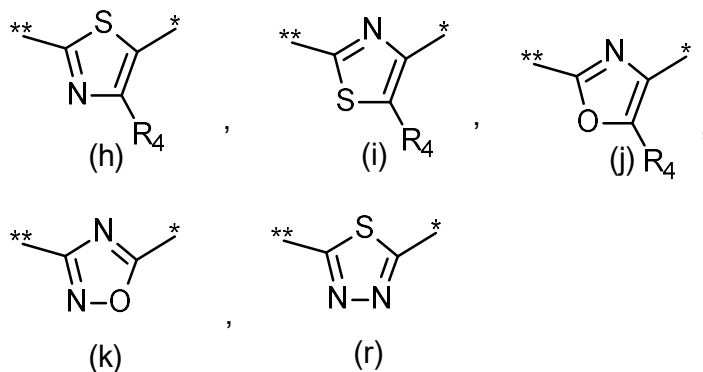
m representa 1,

20 y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en el que

X, Y y Z se eligen de tal manera que el anillo aromático de 5 miembros tenga la fórmula estructural

h), i), j), k) o (r),



en el que  $*$  marca la unión al grupo carbonilo y  $**$  la unión al átomo de nitrógeno del grupo amino adyacente y

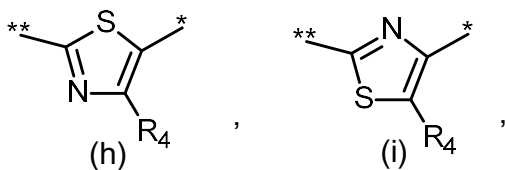
$R_4$  es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

5 donde fenilo puede estar sustituido por cloro,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en el que

X, Y y Z son un grupo de la fórmula (h) o (i);



10

en la que  $*$  marca la unión al grupo carbonilo y  $**$  la unión al átomo de nitrógeno del grupo amino adyacente y

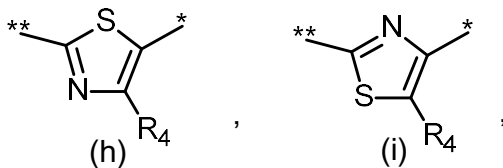
$R_4$  es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

donde fenilo puede estar sustituido por cloro,

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

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en el que

X, Y y Z se eligen de tal manera que el anillo aromático de 5 miembros tenga la fórmula estructural h) o i),



en el que \* marca la unión al grupo carbonilo y \*\* la unión al átomo de nitrógeno del grupo amino adyacente y

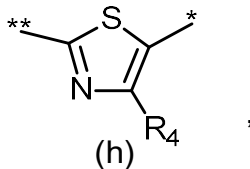
R<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

5                                      donde fenilo puede estar sustituido por cloro,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad muy particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en el que

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



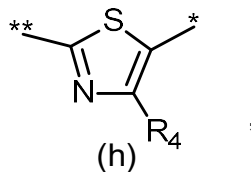
en el que \* marca la unión al grupo carbonilo y \*\* la unión al átomo de nitrógeno del grupo amino adyacente y

R<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo,

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

Una modalidad muy particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en el que

20    X, Y y Z se eligen de tal manera que el anillo aromático de 5 miembros tenga la fórmula estructural h),



en el que \* marca la unión al grupo carbonilo y \*\* la unión al átomo de nitrógeno del grupo amino adyacente y

R<sub>4</sub> es hidrógeno,

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

Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sub>1</sub> es piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo;

10 en los que el piridinilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi,

en los que el pirazolilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, cloro,

en los que el tiazolilo puede estar sustituido por cloro,

15 en los que el tienilo puede estar sustituido por flúor,

en los que el fenilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), metoxi, ciano, hidroxí, flúor, cloro, trifluorometilo;

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

20 Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sub>1</sub> es piridinilo, fenilo,

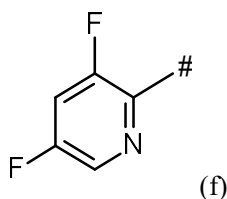
25 en los que el piridinilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi,

en los que el fenilo puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, metoxi, ciano, hidroxilo, flúor, cloro, trifluorometilo;

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

- 5 Una modalidad muy particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

$R_1$  es un grupo de la fórmula (f);

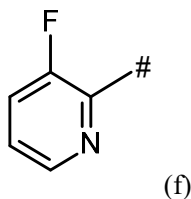


en el que # indica el punto de unión al grupo adyacente  $-[CHR_2]_nNR_3-$ ,

- 10 y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad muy particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

$R_1$  es un grupo de la fórmula (f);



- 15 en el que # indica el punto de unión al grupo adyacente  $-[CHR_2]_nNR_3-$ ,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

$R_2$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ );

- 20 en los que alquilo ( $C_1-C_4$ ) puede estar sustituido hasta tres veces por halógeno,  
o junto con el átomo de carbono al que  $R_2$  está unido forma un anillo cicloalquilo ( $C_3-C_4$ ),

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

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

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad muy particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

$R_2$  es hidrógeno;

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

Una modalidad muy particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

$R_2$  es metilo;

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

15    Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

$R_3$  es hidrógeno, alquilo,  $C_1$ - $C_4$ );

          en los que alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) puede estar sustituido hasta tres veces por halógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

20    Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

$R_3$  es hidrógeno, metilo;

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

25    Una modalidad muy particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

$R_3$  es hidrógeno;

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, bromo, cloro, fenilo;

5                                    en el que fenilo puede estar sustituido por cloro,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo,

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

Una modalidad muy particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sub>4</sub> es hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

15    Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

20    Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sub>5</sub> es hidrógeno, flúor,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

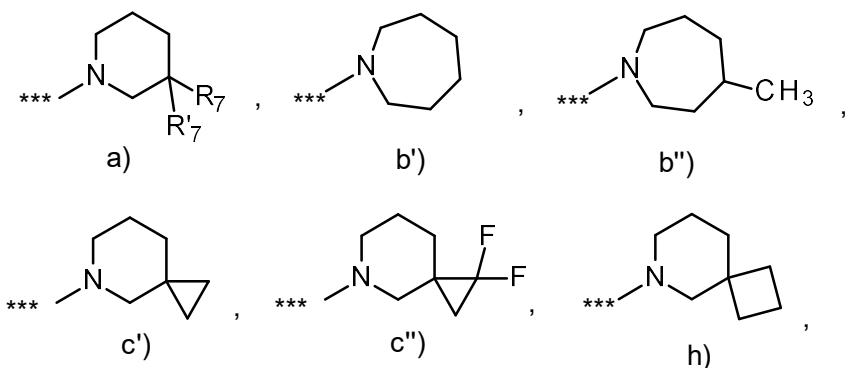
Una modalidad muy particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

25    R<sub>5</sub> es hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula a), b'), b'') o c'), c'') o h),



5

en el que \*\*\* indica el punto de unión al anillo de piperidina adyacente y

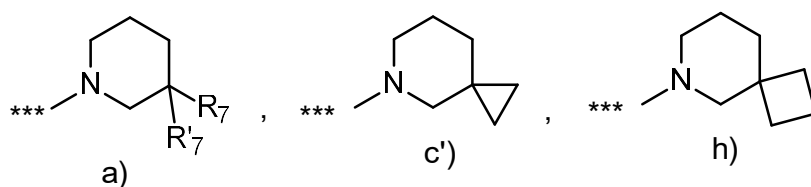
R<sub>7</sub> es hidrógeno o metilo,

R'<sub>7</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, 3,3-difluorociclobutilmetoxi, 10  
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, 15  
trifluorometilciclopropilmetoxi, flúor,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula a), c') o h),



20

en el que \*\*\* indica el punto de unión al anillo de piperidina adyacente y

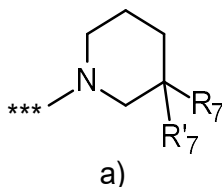
R<sub>7</sub> es hidrógeno,

R'<sub>7</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, 3,3-difluorociclobutilmetoxi, 5 difluorometoxi, 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, 10 trifluorometilciclopropilmetoxi, flúor,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad muy particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula a),



15

en el que \*\*\* indica el punto de unión al anillo de piperidina adyacente y

R<sub>7</sub> es hidrógeno,

R'<sub>7</sub> es metilo, etilo, isopropilo, propilo, etoxi, metoximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 3,3-difluorociclobutilmetoxi, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, ciclopropilmetilo, 20 1-fluorometilciclopropilmetoximetilo, 1-difluorometilciclopropilmetoximetilo, 1-trifluorometilciclopropilmetoximetilo, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutiloximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 3,3-difluorociclobutilmetoximetilo, 3-fluorobutiloximetilo, 2,2-difluorociclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, 3,3-difluorociclobutiloxi, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metoxietilo, terc-butilo,

25 y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

n representa 0 o 1,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

5 n representa 1,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

m representa 1 o 2,

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

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

m representa 1,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

15 Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

p representa 0, 1 o 2,

y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la  
20 fórmula (I) en los que

p representa 1.

Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

q representa 0 o 2,

25 y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en los que

q representa 2,

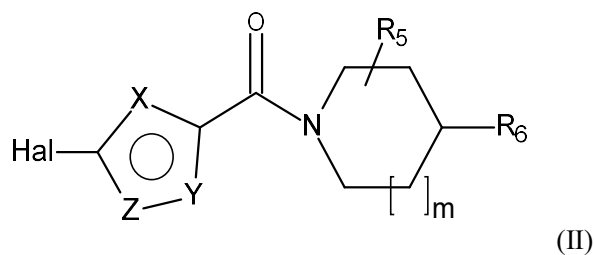
y las sales, solvatos y solvatos de sus sales.

- 5 Las definiciones individuales de radicales especificadas en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de radicales son, independientemente de las respectivas combinaciones de los radicales especificadas, también sustituidas según se desee por definiciones de radicales de otras combinaciones.

- 10 Se da muy particular preferencia a combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

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

[A] un compuesto de la fórmula (II)

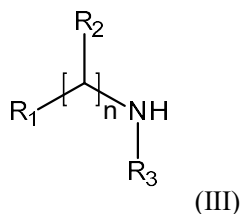


- 15 en el que

X, Y, Z, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y m tienen las definiciones dadas anteriormente,

Hal es un grupo saliente, preferiblemente cloro, bromo, yodo o metilsulfonilo,

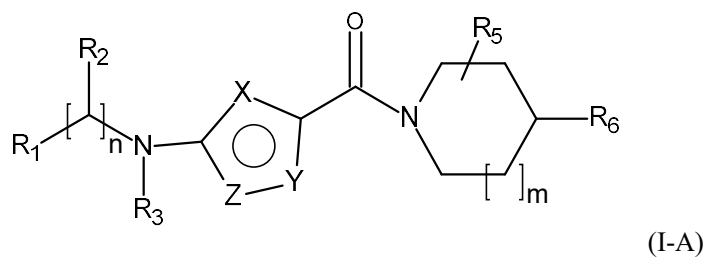
se hacen reaccionar en presencia de una base con compuestos de la fórmula (III)



- 20 en el que

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  y  $n$  tienen las definiciones dadas anteriormente,

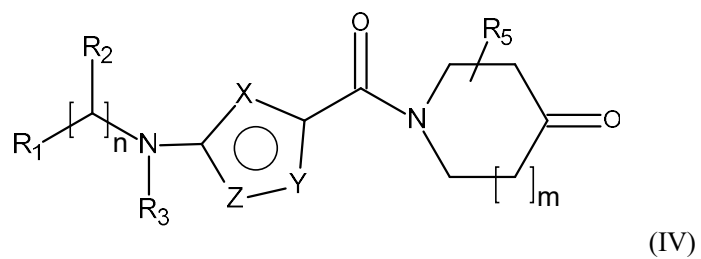
para obtener compuestos de la fórmula (I-A)



5

o

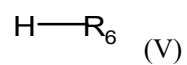
[B] un compuesto de la fórmula (IV)



10 en el que

$X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  y  $m$  tienen las definiciones dadas anteriormente,

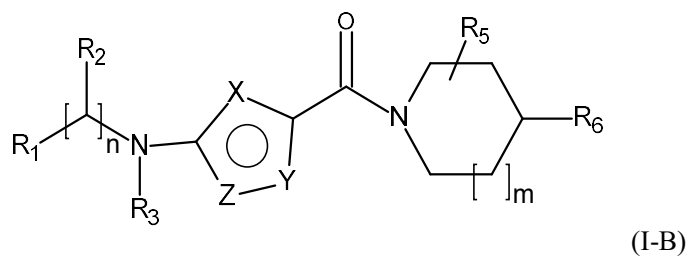
se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (V)



en el que

15  $R_6$  tiene la definición dada anteriormente,

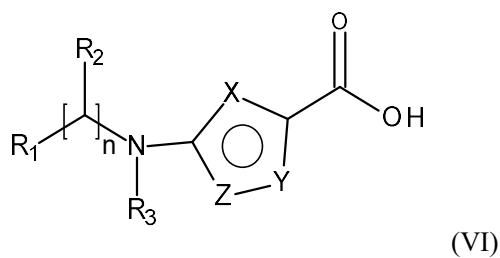
en presencia de un agente reductor y opcionalmente un ácido, preferiblemente borohidruros de metales alcalinos y ácido acético, para obtener compuestos de la fórmula (I-B)



5

o

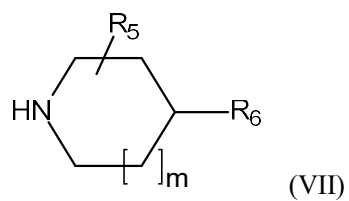
[C] un compuesto de la fórmula (VI)



10 en el que

X, Y, Z,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  y n tienen las definiciones dadas anteriormente,

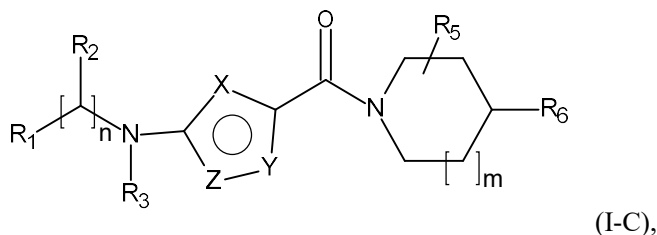
se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (VII)



15 en el que

$R_5$  y  $R_6$  y  $m$  tienen las definiciones dadas anteriormente,

en presencia de un agente de condensación o activación, preferiblemente un compuesto de fósforo, para obtener compuestos de la fórmula (I-C)



- 5 y los compuestos de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C) así obtenidos se separan opcionalmente en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierten opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos apropiados en los solvatos, sales y/o solvatos de sus sales.

La reacción del compuesto (II) con el compuesto (III) en el paso de proceso [A] para obtener el compuesto (I-A) es una sustitución del grupo Hal en el compuesto (II) por el átomo de nitrógeno de la amina en el compuesto (III), en donde la reacción, dependiendo de las reactividades en cada caso individual, puede efectuarse, por ejemplo, mediante calentamiento en un disolvente o dispersante.

Las bases adecuadas para el paso de proceso [A] son en particular carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, una base amina terciaria tal 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). La base utilizada es preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. La adición de un catalizador de alquilación, por ejemplo bromuro de litio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de tetra-*n*-butilamonio, yoduro de cobre(I) o cloruro de benciltrietilamonio, puede ser ventajosa.

- 20 La base se emplea preferiblemente en una cantidad equimolar o en exceso, usualmente en 1 a 5 veces, preferiblemente en 5 veces, la cantidad molar.

Además, la reacción también puede proceder con catálisis de paladio usando  $Pd_2(dba)_3$ , carbonato de cesio como base auxiliar y los siguientes ligandos: 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o 1,1'-(9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[1,1-difenilfosfina] (para literatura véase WO 2008052934 o WO 2015017305).

Los disolventes inertes adecuados para el paso de proceso [A] son, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o éter bis(2-metoxietil), hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano,

ciclohexano o fracciones de aceite mineral, o disolventes apróticos dipolares tales como acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropileno urea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible utilizar mezclas de tales disolventes. Se da preferencia al uso de acetonitrilo o dimetilformamida.

La reacción (II) + (III)  $\rightarrow$  (I-A) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de 0°C a + 150°C, preferiblemente de +20°C a +140°C.

La reacción del compuesto (IV) con (V) para obtener el compuesto (I-B) en el paso del proceso [B] es una aminación reductora. Agentes reductores adecuados para aminaciones reductoras son borohidruros de metales alcalinos habituales para tales fines, tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio; se da preferencia al uso de triacetoxiborohidruro de sodio. La adición de un ácido, tal como ácido acético en particular, y/o de un agente deshidratante, por ejemplo tamiz molecular o ortoformiato de trimetilo o ortoformiato de trietilo, puede ser ventajosa en estas reacciones.

Disolventes adecuados para estas reacciones son especialmente alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol o isopropanol, éteres tales como diisopropil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, diclorometano, disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida (DMF) o mezclas de tales disolventes; se da preferencia al uso de tetrahidrofurano. Las reacciones se efectúan generalmente dentro de un intervalo de temperatura de 0°C a + 50°C.

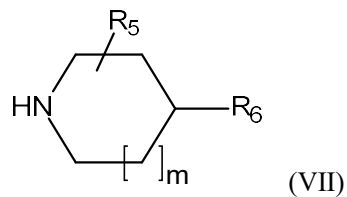
El grupo protector PG utilizado en el compuesto (XI) o (XI') puede ser un grupo protector amino estándar, por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Z) o (9*H*-fluoren-9-ilmetoxy)carbonilo (Fmoc); se da preferencia al uso de *tert*-butoxicarbonilo (Boc). La eliminación del grupo protector en el paso del proceso tiene lugar por métodos conocidos. Así, el grupo *tert*-butoxicarbonilo se escinde típicamente mediante tratamiento con un ácido fuerte tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido trifluoroacético, en un disolvente inerte tal como dietil éter, 1,4-dioxano, diclorometano o ácido acético. En el caso de benciloxycarbonilo como grupo protector, éste se elimina preferiblemente por hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como paladio sobre carbón activado. El grupo (9*H*-fluoren-9-ilmetoxy)carbonilo se desprende generalmente con la ayuda de una base amina secundaria tal como dietilamina o piperidina [véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3ra edición, Thieme, 2005].

El paso del proceso [B] (VI) + (VII)  $\rightarrow$  (I-C) [formación de amida] se lleva a cabo por métodos conocidos con la ayuda de un agente de condensación o activación. Agentes adecuados de este tipo

son, por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*-carbonyldiimidazol (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-terc-butil-5-metiloxazolio, compuestos acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina,  $\alpha$ -cloroenaminas tales como 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-eno-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 *n*-propanofosfónico (PPA, T3P®), cianofosfonato de dietilo, azida de difenilfosforilo (DPPA), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), o compuestos de uronio tales como tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-1-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-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), opcionalmente en combinación con auxiliares adicionales tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y bases adecuadas son carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio, o bases amina terciarias tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), DIPEA, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). El agente de condensación o agente de activación utilizado con preferencia es hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina como base.

Disolventes inertes adecuados para estas reacciones de formación de amida son, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o éter bis(2-metoxietil), hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano o ciclohexano, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o disolventes apróticos polares tales como acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, acetonitrilo, butironitrilo, piridina, dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP); también es posible utilizar mezclas de tales disolventes. Se da preferencia al uso de diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de estos disolventes. Las reacciones se llevan a cabo generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -20°C a +60°C, preferiblemente de 0°C a +40°C.

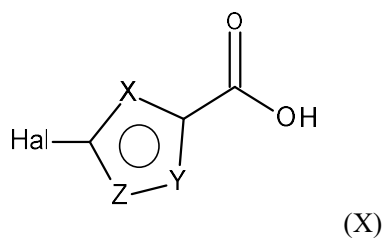
Por su parte, los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos de la literatura [formación de amida] al hacer reaccionar la amina (VII).



en el que

$R_5$  y  $R_6$  y  $m$  tienen las definiciones dadas anteriormente,

bajo la acción de un agente de condensación o activación con un compuesto de la fórmula (X)

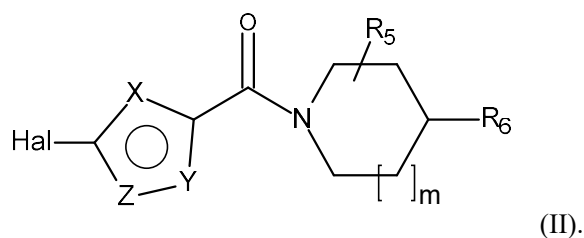


5

en el que

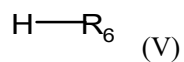
$X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $R_4$  y  $Hal$  tienen las definiciones dadas anteriormente,

para obtener un compuesto de la fórmula (II)



10

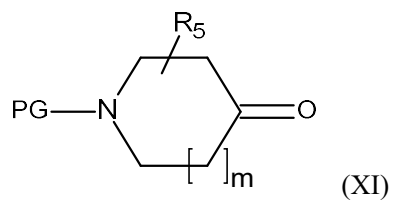
Los compuestos de la fórmula (VII) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos de la literatura [aminación reductora] al hacer reaccionar la amina (V)



en el que

15  $R_6$  tiene la definición dada anteriormente,

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

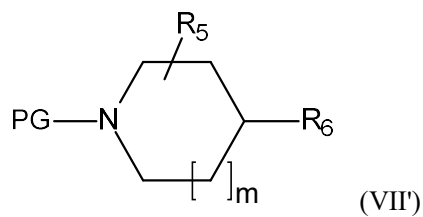


en el que

$R_5$  y  $m$  tienen las definiciones dadas anteriormente y

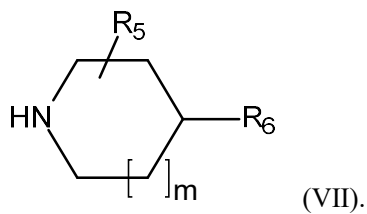
- 5        PG es un grupo protector amino adecuado, preferiblemente terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o (9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo,

para obtener compuestos de la fórmula (VII')

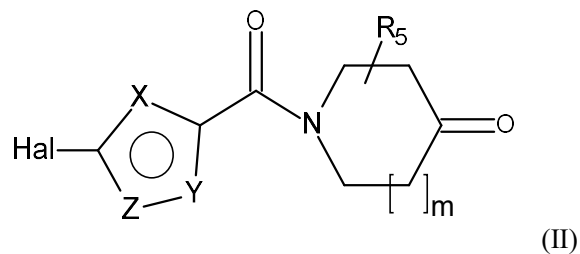


en el que PG y  $R_5$  y  $R_6$  y  $m$  tienen las definiciones dadas anteriormente,

- 10      seguido de la eliminación del grupo protector PG para obtener el compuesto de la fórmula (VII)

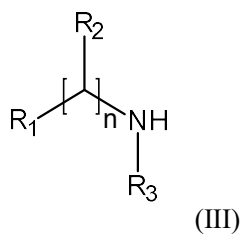


Los compuestos de la fórmula (IV) pueden prepararse mediante un proceso conocido de la literatura [alquilación] al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (II)



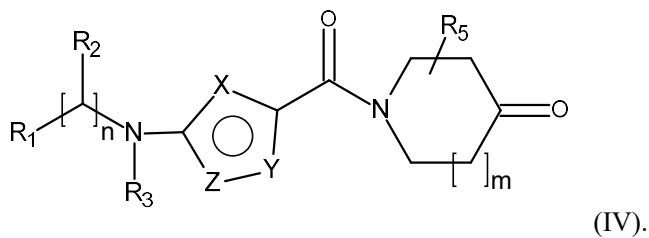
en el que X, Y, Z y R<sub>5</sub> y Hal y m tienen las definiciones dadas anteriormente,

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

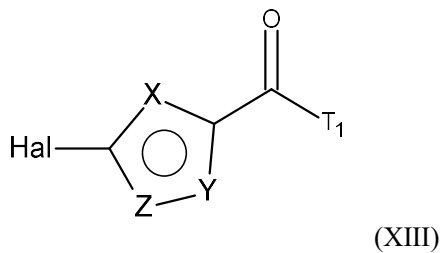


5 en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n tienen las definiciones dadas anteriormente,

para obtener el compuesto (IV)



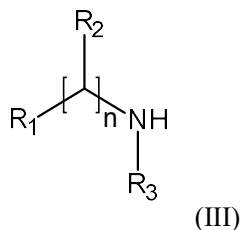
Los compuestos de la fórmula (VI) pueden a su vez prepararse mediante un proceso conocido de la literatura [alquilación] al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (XIII)



en el que X, Y, Z, R<sub>4</sub> y Hal tienen las definiciones dadas anteriormente y

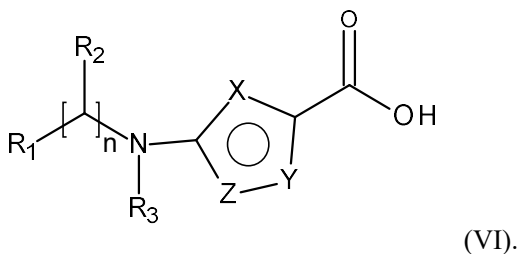
T<sub>1</sub> es -O-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

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



en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n tienen las definiciones dadas anteriormente,

5 y sometiendo a hidrólisis en condiciones conocidas de la literatura para obtener compuestos de la fórmula (VI)



La hidrólisis del grupo éster T<sub>1</sub> se lleva a cabo por métodos habituales, tratando los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, donde en esta última variante las sales formadas inicialmente se convierten en los ácidos carboxílicos libres mediante tratamiento con ácido. En el caso de los ésteres *terc*-butilo, la hidrólisis del éster se efectúa preferiblemente con ácidos.

Disolventes inertes adecuados para estas reacciones son agua o los disolventes orgánicos habituales para la escisión de ésteres. Estos incluyen preferiblemente alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, éteres tales como dietil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como diclorometano, acetona, metil etil cetona, *N,N*-dimetilformamida o dimetil sulfóxido. Es igualmente posible utilizar mezclas de estos disolventes. En el caso de una hidrólisis básica del éster, se da preferencia al uso de mezclas de agua con dioxano, tetrahydrofurano, metanol, etanol y/o dimetilformamida. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético, se da preferencia al uso de diclorometano, y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno se da preferencia al uso de tetrahydrofurano, dietil éter, dioxano o agua.

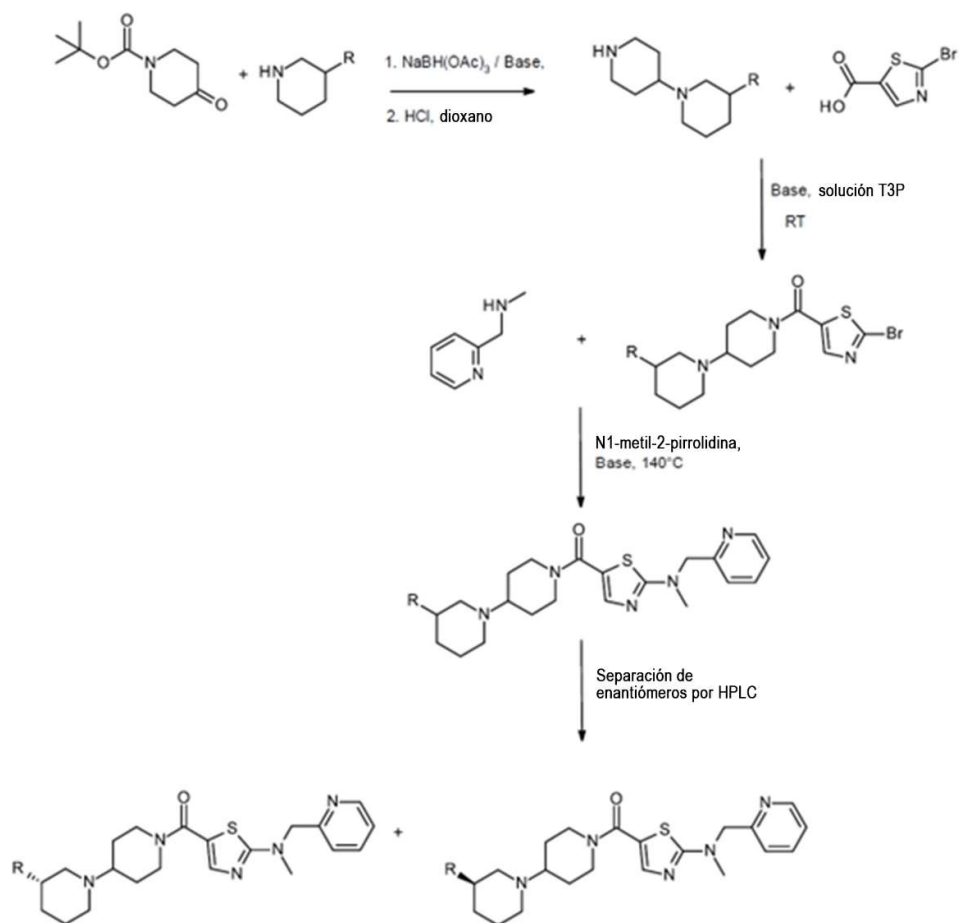
Bases adecuadas son las bases inorgánicas habituales. Estas incluyen especialmente hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario, o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como

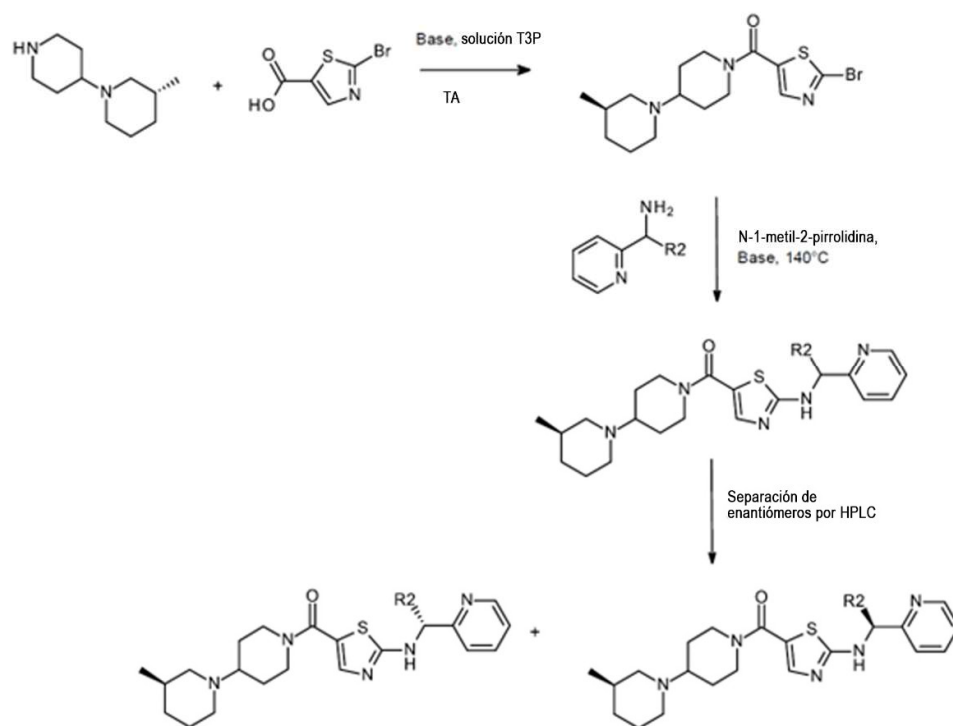
carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio. Se da preferencia a hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

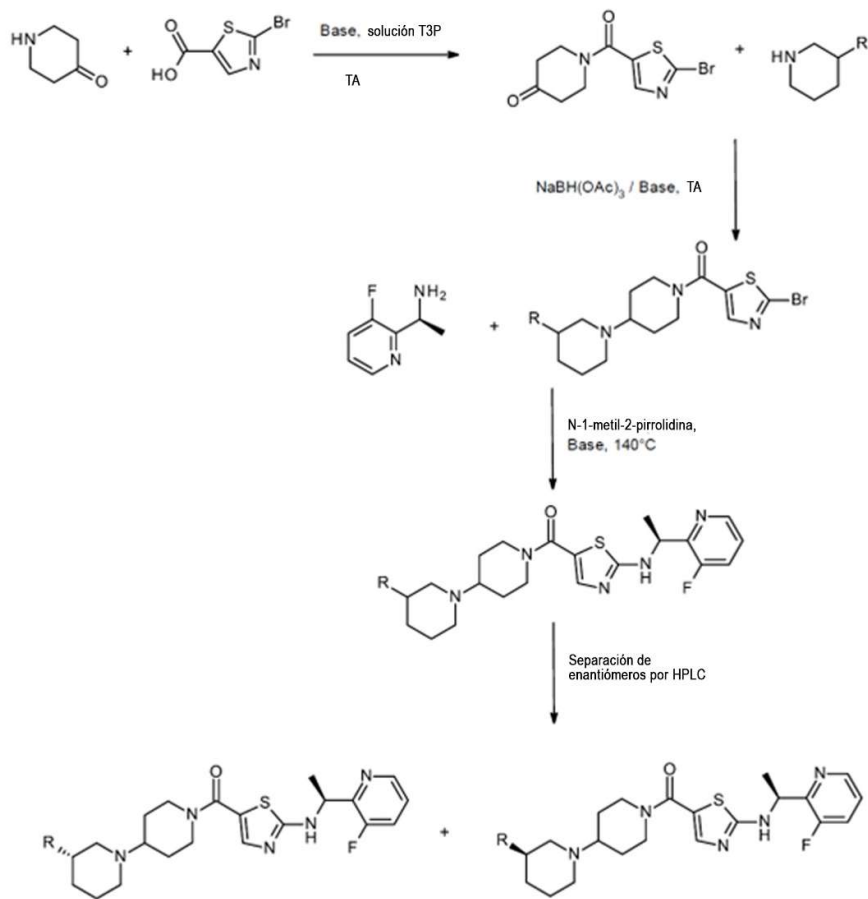
Ácidos adecuados para la hidrólisis del éster son generalmente ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico, o sus mezclas, opcionalmente con adición de agua. Se da preferencia a cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres *terc*-butilo y a ácido clorhídrico en el caso de los ésteres metilo.

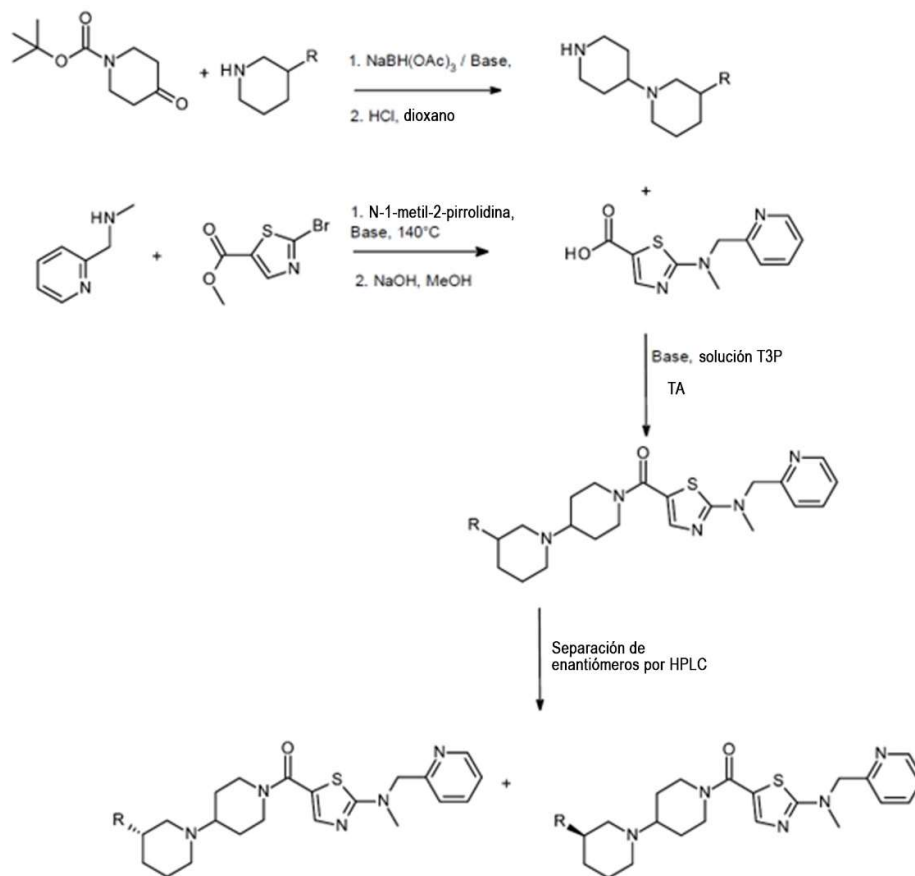
La hidrólisis del éster se lleva a cabo generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -20°C a +120°C, preferiblemente de 0°C a +80°C.

La preparación de los compuestos de la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 1

Esquema 2

Esquema 3

Esquema 4

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

- 5 Los compuestos de la invención son antagonistas potentes y selectivos del receptor adrenérgico  $\alpha_{2C}$  y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos y procesos patológicos, en particular aquellos causados por la activación o por un receptor adrenérgico  $\alpha_{2C}$  activado, y de enfermedades secundarias a daño relacionado con el receptor adrenérgico  $\alpha_{2C}$ .
- 10 Los compuestos de la invención se emplean en un método para el tratamiento y/o la prevención de dificultades respiratorias, disfagia, trastornos vasculares periféricos y cardíacos y trastornos del sistema nervioso periférico y central.

Los compuestos de la invención se emplean asimismo en un método para el tratamiento y/o la prevención de dificultades respiratorias incluyendo dificultades respiratorias inducidas por el sueño

tales como apnea del sueño central y obstructiva, ronquido (ronquido primario y obstructivo), disfagia, trastornos vasculares periféricos y cardíacos incluyendo microangiopatías diabéticas y trastornos del sistema nervioso periférico y central incluyendo trastornos neurodegenerativos y neuroinflamatorios.

- 5 En el contexto de la presente invención, estos incluyen en particular trastornos tales como dificultades respiratorias y dificultades respiratorias inducidas por el sueño tales como, entre otros, apnea obstructiva del sueño (en adultos y niños), ronquido primario, ronquido obstructivo (síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, ronquido intenso, síndrome de hipopnea), apnea central del sueño, respiración de Cheyne-Stokes, apnea primaria del sueño en la infancia, evento  
10 aparentemente mortal, apnea central del sueño como resultado del uso de medicamentos o del uso de otras sustancias, síndrome de hipoventilación por obesidad, alteración del impulso respiratorio central, muerte súbita del lactante, síndrome primario de hipoventilación alveolar, hipoxia y apnea postoperatorias, trastornos respiratorios musculares, trastornos respiratorios tras ventilación prolongada, trastornos respiratorios durante la adaptación en alta montaña, enfermedades pulmonares  
15 agudas y crónicas con hipoxia e hipercapnia, hipoventilación alveolar no obstructiva relacionada con el sueño y el síndrome congénito de hipoventilación alveolar central, y disfagia.

- Los compuestos de la invención se emplean preferiblemente en un método para el tratamiento y/o la prevención de dificultades respiratorias incluyendo dificultades respiratorias inducidas por el sueño incluyendo apnea obstructiva del sueño (en adultos y niños), ronquido primario, ronquido obstructivo  
20 (síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, ronquido intenso, síndrome de hipopnea), apnea central del sueño, respiración de Cheyne-Stokes, apnea primaria del sueño en la infancia, evento aparentemente mortal, apnea central del sueño como resultado del uso de medicamentos o del uso de otras sustancias, síndrome de hipoventilación por obesidad, alteración del impulso respiratorio central, muerte súbita del lactante, síndrome primario de hipoventilación  
25 alveolar, hipoxia y apnea postoperatorias, trastornos respiratorios musculares, trastornos respiratorios tras 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 el síndrome congénito de hipoventilación alveolar central, y disfagia.

- 30 En el contexto de la presente invención, los trastornos vasculares periféricos y cardíacos incluyen microangiopatías diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover la cicatrización de úlceras del pie diabético, insuficiencia cardíaca diabética, trastornos cardíacos microvasculares coronarios diabéticos, trastornos tromboembólicos e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, esclerodermia sistémica, síndrome CREST,  
35 trastornos de la microcirculación y claudicación intermitente.

Asimismo, con preferencia, los compuestos de la invención se emplean en un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos vasculares periféricos y cardíacos incluyendo microangiopatías diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, en particular para promover la cicatrización de úlceras del pie diabético, insuficiencia cardíaca diabética, trastornos cardíacos

5 microvasculares coronarios diabéticos, trastornos tromboembólicos e isquemias, trastornos circulatorios periféricos, fenómeno de Raynaud, esclerodermia sistémica, síndrome CREST, trastornos de la microcirculación y claudicación intermitente.

Además, los compuestos de la invención pueden emplearse en un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del sistema nervioso periférico y central tales como demencia, depresión,

10 esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH), síndrome de Tourette, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, blefaroespasma u otras distonías focales, psicosis inducida por fármacos, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, trastorno de pánico, trastornos causados por cambios en las hormonas sexuales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, enfermedad de

15 Pick, enfermedad de Wilson, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, tauopatía, demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, atrofia multisistémica, ataxias espinocerebelosas, atrofia muscular espinobulbar del tipo Kennedy, ataxia de Friedreich, atrofia dentatorrubro-pálido-luisiana, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-

20 Jakob, distrofia neuroaxonal infantil, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, degeneración lobar frontotemporal con sistema ubiquitina-proteasoma y encefalopatía familiar con inclusiones de neuroserpina.

Los compuestos de la invención se emplean preferiblemente en un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del sistema nervioso periférico y central, incluyendo demencia, depresión,

25 esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH), síndrome de Tourette, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, blefaroespasma u otras distonías focales, psicosis inducida por fármacos, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis, trastorno de pánico, trastornos causados por cambios en las hormonas sexuales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington.

Los compuestos de la invención también pueden emplearse en un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del sistema nervioso periférico y central tales como demencia, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH), síndrome de Tourette, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, blefaroespasma u otras distonías focales, psicosis inducida por fármacos, epilepsia del lóbulo temporal con psicosis,

35 trastorno de pánico, trastornos causados por cambios en las hormonas sexuales, esclerosis múltiple,

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Wilson, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, tauopatía, demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, atrofia multisistémica, ataxias espinocerebelosas, atrofia muscular espinobulbar del tipo Kennedy, ataxia de Friedreich, atrofia

5 dentatorrubro-pálido-luisiana, 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 acumulación cerebral de hierro, degeneración lobar frontotemporal con sistema ubiquitina-proteasoma y encefalopatía familiar con inclusiones de neuroserpina.

10 Los compuestos de la invención son además adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares tales como, por ejemplo, arritmias, arritmias auriculares y ventriculares y alteraciones de la conducción tales como, por ejemplo, bloqueos auriculoventriculares grados I-III, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia Torsade de pointes, extrasístoles auriculares y

15 ventriculares, extrasístoles de la unión AV, síndrome del seno enfermo, síncope, taquicardia por reentrada nodal AV, presión arterial alta (hipertensión), insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, hipertensión renal, trastornos vasculares periféricos y cardíacos, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (SCA), trastornos cardíacos autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), cardiomiopatía del

20 bóxer, aneurismas, choque tal como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, además para el tratamiento y/o la prevención de trastornos tromboembólicos e isquemias tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, trastornos cardiovasculares inflamatorios, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema

25 pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema causado por insuficiencia cardíaca, trastornos circulatorios periféricos, daño por reperfusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, insuficiencia miocárdica, disfunción endotelial, daño micro- y macrovascular (vasculitis), y también para prevenir reestenosis, por ejemplo después de terapias trombolíticas, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA), trasplantes

30 cardíacos, operaciones de bypass, hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP).

En el contexto de la presente invención, el término “insuficiencia cardíaca” abarca tanto formas agudas como crónicas de insuficiencia cardíaca, y también tipos de enfermedad específicos o relacionados con la misma, tales como insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia

35 cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía idiopática, defectos cardíacos

congénitos, defectos valvulares cardíacos, insuficiencia cardíaca asociada con defectos valvulares cardíacos, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos

5 valvulares cardíacos combinados, inflamación del miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, miocardiopatía alcohólica, trastornos cardíacos por almacenamiento y insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de trastornos asmáticos de diversa gravedad con características intermitentes o persistentes (asma

10 refractaria, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma inducida por medicamentos o polvo), de diversas formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinofílica), de bronquiectasias, neumonía, pulmón del granjero y trastornos relacionados, tos y resfriados (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamación de la mucosa nasal (incluyendo rinitis relacionada con medicamentos, rinitis vasomotora y rinitis alérgica

15 estacional, por ejemplo fiebre del heno) y pólipos.

Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos renales, en particular insuficiencia renal y fallo renal. En el contexto de la presente invención, los términos “insuficiencia renal” y “fallo renal” abarcan tanto manifestaciones agudas como crónicas de los mismos y también trastornos renales subyacentes o relacionados tales como

20 hipoperfusión renal, hipotensión intradiálisis, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, trastornos nefróticos tales como enfermedad renal primaria y congénita, nefritis, trastornos renales inmunológicos tales como rechazo de trasplante renal y trastornos renales inducidos por inmunocomplejos, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de

25 contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico que puede caracterizarse diagnósticamente, por ejemplo, por excreción anormalmente reducida de creatinina y/o agua, concentraciones sanguíneas anormalmente elevadas de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de enzimas renales, por ejemplo glutamil sintetasa, osmolaridad urinaria o volumen urinario alterados,

30 microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones en glomerulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis. La presente invención también abarca el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la prevención de secuelas de la insuficiencia renal, por ejemplo hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, alteraciones electrolíticas (por ejemplo hipercalemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo óseo y de

35 carbohidratos.

Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del sistema urogenital, por ejemplo síndrome prostático benigno (BPS), hiperplasia prostática benigna (BPH), agrandamiento prostático benigno (BPE), obstrucción de la salida vesical (BOO), síndromes del tracto urinario inferior (LUTS), vejiga hiperactiva neurogénica (OAB),  
5 incontinencia, por ejemplo incontinencia urinaria mixta, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria de esfuerzo o incontinencia urinaria por rebosamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolor pélvico, y también disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

Los compuestos de la invención son además adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunes tales como, por ejemplo, trastornos reumatoides,  
10 trastornos inflamatorios oculares, sepsis (SIRS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por humo de cigarrillo), fibrosis quística (FQ), fallo multiorgánico (MODS, MOF), trastornos inflamatorios del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis,  
15 peritonitis, cistitis, uretritis, prostatitis, epididimitis, ooforitis, salpingitis, vulvovaginitis, y también para el tratamiento y/o la prevención de trastornos fibróticos de órganos internos tales como, por ejemplo, el pulmón, el corazón, el riñón, la médula ósea y especialmente el hígado, y también de fibrosis dermatológicas y trastornos fibróticos del ojo. En el contexto de la presente invención, el término “trastornos fibróticos” incluye en particular trastornos tales como fibrosis hepática, cirrosis  
20 hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daño fibrótico resultante de la diabetes, fibrosis de la médula ósea, fibrosis peritoneal y trastornos fibróticos similares, esclerodermia, morfea, queloides, cicatrización hipertrófica, nevos, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa y trastornos del tejido conectivo (por ejemplo sarcoidosis). Los compuestos de la invención pueden utilizarse asimismo para la promoción de la  
25 cicatrización de heridas, para el control de la cicatrización postoperatoria, por ejemplo tras operaciones de glaucoma, y con fines cosméticos para piel envejecida o queratinizada.

Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos neoplásicos tales como, por ejemplo, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de próstata.

30 Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de arteriosclerosis, alteraciones del metabolismo lipídico y dislipidemias (hipolipoproteinemia, hipertrigliceridemias, hiperlipidemia, hiperlipidemias combinadas, hipercolesterolemia, abetalipoproteinemia, sitosterolemia), xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad, obesidad, trastornos metabólicos (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes  
35 insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes gestacional, hiperinsulinemia,

resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y secuelas diabéticas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía), anemias tales como anemias hemolíticas, hemoglobinopatías tales como anemia falciforme y talasemias, anemias megaloblásticas, anemias por deficiencia de hierro, anemias debidas a pérdida aguda de sangre, anemias por desplazamiento y anemias aplásicas, trastornos del

5 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), trastornos del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (accidente cerebrovascular, epilepsia, depresiones), trastornos inmunológicos, trastornos tiroideos (hipertiroidismo), trastornos cutáneos

10 (psoriasis, acné, eccema, neurodermatitis, diversas formas de dermatitis, y también queratitis, bullosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfomas, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), enfermedades inflamatorias oculares (sarcoidosis, blefaritis, conjuntivitis, iritis, uveítis, coroiditis, oftalmítis), enfermedades virales (causadas por virus influenza, adeno y corona, tales

15 como, por ejemplo, HPV, HCMV, HIV, SARS), trastornos del hueso esquelético y de las articulaciones y también del músculo esquelético, cambios inflamatorios de las arterias (diversas formas de arteritis, tales como, por ejemplo, endarteritis, mesarteritis, periarteritis, panarteritis, arteritis reumática, arteritis deformante, arteritis temporal, arteritis craneal, arteritis de células gigantes y arteritis granulomatosa, y también síndrome de Horton, síndrome de Churg-Strauss y

20 arteritis de Takayasu), síndrome de Muckle-Wells, enfermedad de Kikuchi, policondritis, dermatoesclerosis y también otros trastornos con componente inflamatorio o inmunológico, tales como, por ejemplo, catarata, caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia, lepra, síndrome de Sezary y síndrome paraneoplásico, para reacciones de rechazo tras trasplantes de órganos y para cicatrización de heridas y angiogénesis, en particular en el caso de heridas crónicas.

25 En virtud de su perfil de propiedades, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de dificultades respiratorias incluyendo dificultades respiratorias inducidas por el sueño tales como apnea del sueño central y obstructiva, ronquido (ronquido primario y obstructivo), disfagia, trastornos vasculares periféricos y cardíacos incluyendo microangiopatías diabéticas y trastornos del sistema nervioso periférico y central incluyendo

30 trastornos neurodegenerativos y neuroinflamatorios.

Las enfermedades anteriormente bien caracterizadas en humanos también pueden presentarse con etiología comparable en otros mamíferos y pueden asimismo tratarse en ellos con los compuestos de la presente invención.

A los efectos de la presente invención, el término “tratamiento” o “tratar” incluye inhibir, retardar,

35 detener, aliviar, atenuar, limitar, reducir, suprimir, revertir o curar una enfermedad, una afección, un

trastorno, una lesión o un problema de salud o el desarrollo, curso o progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados. El término “terapia” se entiende aquí como sinónimo del término “tratamiento”.

Los términos “prevención” y “profilaxis” se utilizan de manera sinónima en el contexto de la presente invención y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud o el desarrollo o progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

10 La presente invención proporciona así además el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos anteriormente mencionados.

La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos anteriormente mencionados.

La presente invención proporciona además un medicamento que comprende al menos uno de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos anteriormente mencionados.

La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de la invención en un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos anteriormente mencionados.

La presente invención proporciona además un método de tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente de los trastornos anteriormente mencionados, utilizando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención.

25 Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o, si se requiere, en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales, siempre que esta combinación no conduzca a efectos secundarios indeseables e inaceptables. La presente invención proporciona por lo tanto además medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y uno o más principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos anteriormente mencionados. Ejemplos preferidos de principios activos de combinación adecuados para este propósito incluyen:

- bloqueadores del canal TASK1 y del canal TASK3, a modo de ejemplo y con preferencia aquellos divulgados en WO 2017/097792 A1, WO 2017/097671 A1, WO 2018/015196 A1, WO 2018/228907 A1, WO 2018/228909 A1,
  - antagonistas del receptor P2X3, a modo de ejemplo y con preferencia gefapixant,
- 5
- estimulantes respiratorios, a modo de ejemplo y con preferencia teofilina, doxapram, niketamida, cafeína;
  - psicoestimulantes, a modo de ejemplo y con preferencia modafinilo, armodafinilo;
  - anfetaminas y derivados de anfetamina, a modo de ejemplo y con preferencia anfetamina, metanfetamina, metilfenidato;
- 10
- inhibidores de la recaptación de serotonina, a modo de ejemplo y con preferencia fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina, trazodona;
  - precursores de serotonina, a modo de ejemplo y con preferencia L-triptófano;
  - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, a modo de ejemplo y con preferencia venlafaxina, duloxetina;
- 15
- antidepresivos noradrenérgicos y específicamente serotoninérgicos, a modo de ejemplo y con preferencia mirtazapina;
  - inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, a modo de ejemplo y con preferencia atomoxetina y reboxetina;
  - antagonistas del receptor muscarínico, a modo de ejemplo y con preferencia oxibutinina;
- 20
- antidepresivos tricíclicos, a modo de ejemplo y con preferencia amitriptilina, protriptilina, doxepina, trimipramina, imipramina, clomipramina, desipramina;
  - agonistas de GABA, a modo de ejemplo y con preferencia baclofeno;
  - simpaticomiméticos alfa, a modo de ejemplo y con preferencia xilometazolina, oximetazolina, fenilefrina, nafazolina, tetrizolina, tramazolina;
- 25
- glucocorticoides, a modo de ejemplo y con preferencia fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona, pivalato de tixocortol, acetonida de triamcinolona;
  - agonistas y antagonistas del receptor cannabinoide;

- inhibidores de la anhidrasa carbónica, a modo de ejemplo y con preferencia acetazolamida, metazolamida y diclofenamida;
- antagonistas del receptor opioide y del receptor benzodiazepínico, a modo de ejemplo y con preferencia flumazenilo, naloxona, naltrexona;
- 5 • inhibidores de la colinesterasa, a modo de ejemplo y con preferencia neostigmina, piridostigmina, fisostigmina, donepezilo, galantamina, rivastigmina;
- antagonistas de N-metil-D-aspartato y del glutamato, a modo de ejemplo y con preferencia amantadina, memantina, sabeluzol;
- agonistas del receptor nicotínico;
- 10 • antagonistas del receptor de leucotrieno, a modo de ejemplo y con preferencia montelukast, tripeelukast;
- antagonistas del receptor de dopamina, a modo de ejemplo y con preferencia domperidona, metoclopramida, benzamida, butirofenona, fenotiazina;
- supresores del apetito, a modo de ejemplo y con preferencia sibutramina, topiramato, inhibidores  
15 de lipasa, antagonistas del receptor cannabinoide, fentermina;
- inhibidores de la bomba de protones, a modo de ejemplo y con preferencia pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol;
- principios activos hipotensores, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de la ECA, inhibidores de  
20 vasopectidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide y también diuréticos;
- principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol, a modo  
25 de ejemplo y con preferencia inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores 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 lipasa, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína(a);

- nitratos inorgánicos y donadores de NO, por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalado;
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) y/o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), por ejemplo 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 de guanilato ciclase soluble (sGC) independientes de NO y de hemo, tales como en particular los compuestos descritos en WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- estimuladores de guanilato ciclase soluble (sGC) independientes de NO pero dependientes de hemo, tales como en particular riociguat y los compuestos descritos en 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;
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, a modo de ejemplo y con preferencia etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, los anticoagulantes y las sustancias profibrinolíticas;
- agentes antiobstructivos utilizados, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma bronquial, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los agonistas del receptor beta-adrenérgico administrados por vía inhalatoria o sistémica (beta-miméticos) y las sustancias antimuscarínicas administradas por vía inhalatoria;
- agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y/o citotóxicos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los corticosteroides administrados por vía sistémica o inhalatoria y también dimetil fumarato, fingolimod, acetato de glatirámico, beta-interferones, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona, inmunoglobulinas, acetilcisteína, montelukast, tiipelukast, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxycarbamida, azitromicina, IFN- $\gamma$ , pifenidona o etanercept;
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los inhibidores de quinasas, en particular del grupo de los inhibidores de tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa, a modo de ejemplo y con preferencia 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, a modo de ejemplo y con preferencia iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol o selexipag;
- 5 • antagonistas del receptor de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan;
- compuestos que inhiben la elastasa de neutrófilos humanos (HNE), a modo de ejemplo y con preferencia sivelestat o DX-890 (reltran);
- 10 • compuestos que inhiben la degradación y alteración de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP), especialmente inhibidores de estromelisin, colagenasas, gelatinasas y agrecanasas (en este contexto particularmente de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) y de metaloelastasa (MMP-12);
- 15 • compuestos que bloquean la unión de serotonina a sus receptores, a modo de ejemplo y con preferencia antagonistas del receptor 5-HT<sub>2B</sub> tales como PRX-08066;
- antagonistas de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, a modo de ejemplo y con preferencia antagonistas de TGF- $\beta$ , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e integrinas;
- compuestos inhibidores de la rho quinasa, a modo de ejemplo y con preferencia fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049; y/o
- 20 • agentes antifibróticos, a modo de ejemplo y con preferencia pirfenidona, antagonistas del receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA-1), inhibidores de CTGF, antagonistas de IL-4, antagonistas de IL-13, antagonistas de TGF- $\beta$ .

En modalidades particularmente preferidas de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con uno o más compuestos activos adicionales seleccionados del grupo

25 que consiste en estimulantes respiratorios, psicoestimulantes, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y tricíclicos, antagonistas de P2X<sub>3</sub>, estimuladores de sGC, antagonistas del receptor mineralocorticoide, fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y fármacos citotóxicos.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en

30 combinación con un agonista del receptor beta-adrenérgico, a modo de ejemplo y con preferencia

albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol, formoterol, reproterol, salbutamol o salmeterol.

- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con una sustancia antimuscarínica, a modo de ejemplo y con preferencia bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio o bromuro de oxitropio.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un corticosteroide, a modo de ejemplo y con preferencia prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona.

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

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria, a modo de ejemplo y con preferencia aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

- 15 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, a modo de ejemplo y con preferencia ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudina o clexane.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, a modo de ejemplo y con preferencia tirofiban o abciximab.

- 20 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, a modo de ejemplo y con preferencia 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-25 128428.

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

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, a modo de ejemplo y con preferencia cumarina.

- 30 Se entiende preferentemente por antihipertensivos compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de la ECA, antagonistas de endotelina,

inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide y diuréticos.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio, a modo de ejemplo y con preferencia nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor alfa-1, a modo de ejemplo y con preferencia prazosina.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor beta, a modo de ejemplo y con preferencia 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.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, a modo de ejemplo y con preferencia losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la ECA, a modo de ejemplo y con preferencia enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y con preferencia aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor mineralocorticoide, a modo de ejemplo y con preferencia espironolactona, eplerenona o finerenona.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético, a modo de ejemplo y con preferencia furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinethazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerol, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

Se entiende preferentemente por modificadores del metabolismo lipídico compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de 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, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína (a).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, a modo de ejemplo y con preferencia torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna CETP (Avant).

10 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor tiroideo, a modo de ejemplo y con preferencia D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de las estatinas, a modo de ejemplo y con preferencia lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, a modo de ejemplo y con preferencia BMS-188494 o TAK-475.

20 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, a modo de ejemplo y con preferencia avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, a modo de ejemplo y con preferencia implitapide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, a modo de ejemplo y con preferencia pioglitazona o rosiglitazona.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, a modo de ejemplo y con preferencia GW 501516 o BAY 68-5042.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, a modo de ejemplo y con preferencia ezetimiba, tiqueside o pamaqueside.

5 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, a modo de ejemplo y con preferencia orlistat.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares, a modo de ejemplo y con preferencia colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

10 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de ASBT (= IBAT), por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

15 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), a modo de ejemplo y con preferencia gemcabene calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

20 Se da particular preferencia a combinaciones de los compuestos de la invención con uno o más compuestos activos adicionales seleccionados del grupo de estimulantes respiratorios, psicoestimulantes, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y tricíclicos, estimuladores de sGC, antagonistas del receptor mineralocorticoide y/o fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y/o fármacos citotóxicos.

Si se requiere, los compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con uno o más medios médicos adicionales, siempre que esta combinación no conduzca a efectos secundarios indeseables e inaceptables. Ejemplos preferidos de medios médicos adecuados para este propósito incluyen:

- 25
- dispositivos para ventilación con presión positiva en las vías respiratorias, a modo de ejemplo y con preferencia dispositivos CPAP (presión positiva continua en las vías respiratorias), dispositivos BiPAP (presión positiva binivel en las vías respiratorias) y dispositivos IPPV (ventilación con presión positiva intermitente)
  - neuroestimuladores del nervio hipogloso
- 30
- medios intraorales, a modo de ejemplo y con preferencia férulas de protrusión
  - válvulas nasales desechables

- stents nasales

La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, típicamente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados, y para su uso para los fines anteriormente mencionados.

- 5 Los compuestos de la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito, pueden administrarse de manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, faríngea, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u ótica, o como implante o stent.

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

- 10 Formas de administración adecuadas para administración oral son aquellas que funcionan según el estado de la técnica y liberan los compuestos de la invención de manera rápida y/o modificada y que contienen los compuestos de 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
- 15 compuesto de la invención), comprimidos o láminas/oblas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, láminas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas duras o blandas de gelatina), grageas, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- La administración parenteral puede evitar una etapa de absorción (por ejemplo realizarse por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluir una absorción (por
- 20 ejemplo realizarse por vía inhalatoria, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Formas de administración adecuadas para administración parenteral incluyen, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

- Para las otras vías de administración, ejemplos adecuados son formas farmacéuticas inhalables
- 25 (incluyendo inhaladores de polvo, nebulizadores, aerosoles dosificados), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones, pulverizaciones faríngeas, comprimidos, láminas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparados óticos u oftálmicos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos
- 30 para espolvoreo, implantes o stents.

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

- Los compuestos de la invención pueden convertirse en las formas de administración mencionadas. Esto puede lograrse de manera conocida per se mediante mezcla con excipientes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos),
- 5 emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/o de olor.
- 10 En general, se ha encontrado que, en el caso de la administración parenteral, resulta ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En el caso de administración oral, la dosis es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y lo más preferido de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. En el caso de administración
- 15 intrapulmonar, la cantidad es generalmente de aproximadamente 0,1 a 50 mg por inhalación.

- No obstante, en algunos casos puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas, específicamente en función del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al principio activo, la naturaleza de la formulación y el momento en que o el intervalo durante el cual tiene lugar la administración. Por ejemplo, en algunos casos puede ser suficiente una cantidad inferior
- 20 al mínimo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos es necesario exceder el límite superior citado. En el caso de la administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los ejemplos de trabajo que siguen ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

**A. Ejemplos****Abreviaturas y acrónimos:**

|             |                                                                                             |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| abs.        | absoluto                                                                                    |
| Ac          | acetilo                                                                                     |
| aq.         | acuoso, solución acuosa                                                                     |
| Boc         | <i>terc</i> -butoxicarbonilo                                                                |
| br.         | ancho (en señal de RMN)                                                                     |
| Ej.         | Ejemplo                                                                                     |
| Bu          | butilo                                                                                      |
| c           | Concentración                                                                               |
| ca.         | <i>circa</i> , aproximadamente                                                              |
| cat.        | catalítico                                                                                  |
| CI          | ionización química (en MS)                                                                  |
| d           | doblete (en RMN)                                                                            |
| d           | día(s)                                                                                      |
| DCI         | ionización química directa (en MS)                                                          |
| dd          | doblete de dobletes (en RMN)                                                                |
| diamix      | mezcla de diastereómeros                                                                    |
| DMF         | <i>N,N</i> -dimetilformamida                                                                |
| DMSO        | dimetilsulfóxido                                                                            |
| dq          | doblete de cuartetos (en RMN)                                                               |
| dt          | doblete de triplete (en RMN)                                                                |
| o. t.       | de teoría (en rendimiento químico)                                                          |
| EI          | ionización por impacto electrónico (en MS)                                                  |
| eq.         | equivalente(s)                                                                              |
| ESI         | ionización por electrospray (en 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, alto rendimiento                                     |
| iPr         | isopropilo                                                                                  |
| concentrado | concentrado (en el caso de una solución)                                                    |
| LC          | cromatografía líquida                                                                       |
| LC-MS       | cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas                                    |

|                |                                                |
|----------------|------------------------------------------------|
| Lit.           | literatura (referencia)                        |
| m              | multiplete (en RMN)                            |
| Me             | metilo                                         |
| min            | minuto(s)                                      |
| MS             | espectrometría de masas                        |
| MTBE           | metil <i>terc</i> -butil éter                  |
| RMN            | espectrometría de resonancia magnética nuclear |
| Ph             | fenilo                                         |
| Pr             | propilo                                        |
| q              | cuarteto (en RMN)                              |
| cuant.         | cuantitativo (en rendimiento químico)          |
| RP             | fase reversa (en HPLC)                         |
| TA             | temperatura ambiente/tiempo de retención       |
| t <sub>R</sub> | tiempo de retención (en HPLC, LC-MS)           |
| s              | singlete (en RMN)                              |
| t              | triplete (en RMN)                              |
| tBu            | <i>terc</i> -butilo                            |
| TFA            | ácido trifluoroacético                         |
| THF            | tetrahidrofurano                               |
| UV             | espectrometría ultravioleta                    |
| v/v            | relación volumen a volumen (de una solución)   |
| junt.          | juntos                                         |

### **Métodos LC-MS, GC-MS y HPLC**

#### **Método 1 (LC-MS):**

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

#### **Método 2 (LC-MS):**

- 10 Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de

acetonitrilo + 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; tasa de flujo: 0,40 ml/min; Detección UV: 210 nm.

Método 3 (LC-MS):

- 5 Tipo de instrumento MS: FT-MS de Thermo Scientific; Tipo de instrumento UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; columna: Waters, BEH C18 1,7 µ, 2,1 x 50 mm; eluyente A: 1 l de agua + 1,0 ml (amoníaco al 25 %); eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5 % B → 2,5 min 95 % B → 3,5 min 95 % B; horno: 50 °C; tasa de flujo: 0,90 ml/min; Detección UV: 210 nm/ruta de integración óptima 210-300 nm.

Método 4 (LC-MS):

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

15 Método 5 (LC-MS):

Instrumento: Sistema Waters Single Quad MS; Instrumento: Waters UPLC Acquity; columna: Waters BEH C18 1,7 µ 50 x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 1,0 ml (amoníaco al 25 %)/l, eluyente B: 1 l de 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; tasa de flujo: 0,45 ml/min; Detección UV: 210 nm.

20 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 + 0,025 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,025 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98 % A - 0,9 min 25 % A - 1,0 min 5 % A - 1,4 min 5 % A - 1,41 min 98 % A - 1,5 min 98 % A; horno: 40 °C; tasa de flujo: 0,600 ml/min; Detección UV: DAD; 210 nm.
- 25

Detalles adicionales:

- Las descripciones de los patrones de acoplamiento de las señales de RMN <sup>1</sup>H que siguen se guían por la apariencia visual de las señales en cuestión y no corresponden necesariamente a una interpretación estricta y físicamente correcta. En general, el desplazamiento químico indicado se
- 30

refiere al centro de la señal en cuestión; en el caso de multipletes anchos, generalmente se indica un intervalo.

En todos los datos de espectros de RMN  $^1\text{H}$ , los desplazamientos químicos  $\delta[\text{ppm}]$  = se indican en ppm.

- 5 Las multiplicidades de las señales de protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  reportados en los párrafos que siguen representan la forma de señal observada en cada caso y no tienen en cuenta fenómenos de señal de orden superior. En general, el desplazamiento químico indicado se refiere al centro de la señal en cuestión. En el caso de multipletes anchos, se indica un intervalo. Las señales ocultas por disolvente o agua fueron asignadas de manera tentativa o no se han listado. Las señales
- 10 significativamente ensanchadas – causadas, por ejemplo, por la rotación rápida de fragmentos moleculares o debido a protones intercambiables – también fueron asignadas de manera tentativa (a menudo referidas como multiplete ancho o singlete ancho) o no se listan.

- Los datos de RMN  $^1\text{H}$  de intermediarios de síntesis seleccionados y ejemplos de trabajo se indican en forma de listas de picos de RMN  $^1\text{H}$ . Para cada pico de señal, primero se indica el valor  $\delta[\text{ppm}]$  =
- 15 en ppm y luego la intensidad de la señal entre paréntesis. Los pares valor  $\delta[\text{ppm}]$  =/número de intensidad para diferentes picos de señal se listan separados entre sí por comas. La lista de picos para un ejemplo adopta por lo tanto la siguiente forma:  $\delta[\text{ppm}] =_1$  (intensidad<sub>1</sub>),  $\delta[\text{ppm}] =_2$  (intensidad<sub>2</sub>), ... ,  $\delta[\text{ppm}] =_i$  (intensidad<sub>i</sub>), ... ,  $\delta[\text{ppm}] =_n$  (intensidad<sub>n</sub>).

- La intensidad de señales agudas se correlaciona con la altura de las señales en un ejemplo impreso
- 20 de un espectro de RMN en cm y muestra las verdaderas relaciones de las intensidades de señal en comparación con otras señales. En el caso de señales anchas, pueden mostrarse varios picos o el centro de la señal y su intensidad relativa en comparación con la señal más intensa en el espectro. Las listas de picos de RMN  $^1\text{H}$  son similares a las impresiones convencionales de RMN  $^1\text{H}$  y por lo tanto usualmente contienen todos los picos listados en una interpretación convencional de RMN.
- 25 Además, al igual que las impresiones convencionales de RMN  $^1\text{H}$ , pueden mostrar señales de disolvente, señales de estereoisómeros de los compuestos objetivo que igualmente están proporcionados por la invención, y/o picos de impurezas. Los picos de estereoisómeros de los compuestos objetivo y/o picos de impurezas usualmente presentan en promedio una intensidad menor que los picos de los compuestos objetivo (por ejemplo con una pureza de > 90 %). Tales
- 30 estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del proceso de preparación particular. Sus picos pueden por lo tanto ayudar a identificar la reproducción de nuestro proceso de preparación con referencia a “huellas digitales de subproductos”. Un experto que calcule los picos de los compuestos objetivo mediante métodos conocidos (MestreC, simulación ACD, o utilizando valores esperados evaluados empíricamente) puede, si es necesario, aislar los picos de los compuestos objetivo,
- 35 opcionalmente utilizando filtros de intensidad adicionales. Este aislamiento sería similar a la

selección de picos correspondiente en la interpretación convencional de RMN <sup>1</sup>H. Una descripción detallada de la presentación de datos de RMN en forma de listas de picos puede encontrarse en la publicación “*Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications*” (cf. Research Disclosure Database Number 605005, 1 de agosto de 2014 o <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). En la rutina de selección de picos descrita en la base de datos de divulgación de investigación número 605005, el parámetro “*MinimumHeight* (altura mínima)” se puede configurar entre el 1 % y el 4 %. Dependiendo del tipo de estructura química y/o dependiendo de la concentración del compuesto a analizar, puede ser aconsejable establecer el parámetro “*MinimumHeight*” en valores de < 1 %.

10 Los puntos de fusión y rangos de fusión, si se indican, no están corregidos.

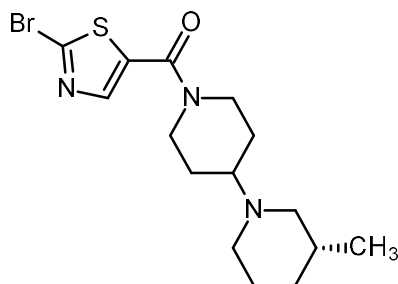
En los casos en que los productos de reacción se obtuvieron por trituración, agitación o recristalización, frecuentemente fue posible aislar cantidades adicionales de producto del licor madre respectivo mediante cromatografía. Sin embargo, se prescinde de la descripción de esta cromatografía a continuación, a menos que una parte importante del rendimiento total solo pudiera aislarse en esta etapa.

Todos los reactivos o reactivos cuya preparación no se describe explícitamente a continuación fueron adquiridos comercialmente de fuentes generalmente accesibles. Para todos los demás reactivos o reactivos cuya preparación tampoco se describe a continuación y que no estaban disponibles comercialmente o fueron obtenidos de fuentes que no son generalmente accesibles, se proporciona una referencia a la literatura publicada en la que se describe su preparación.



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

- 5 (5-Bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



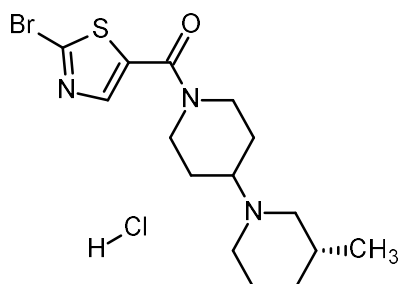
- A una solución de 7,8 g (37,49 mmol) de ácido 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxílico y 9,57 g (37,49 mmol) de hidrocloreto de (3*R*)-3-metil-1,4'-bipiperidina (1:1) (WO2015091420 Ejemplo 1A; Número de Registro CAS 1799475-27-6) en 312 ml de acetonitrilo se añadieron 19,59 ml (112,48 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de la adición gota a gota a la solución de reacción, a temperatura ambiente, de 29 ml (48,74 mmol) de una solución al 50 % de T3P en acetato de etilo (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatritfosforinano 2,4,6-trióxido). Después de finalizar la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la solución se concentró hasta sequedad a presión reducida y se recogió en aproximadamente 250 ml de diclorometano. La solución orgánica obtenida se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrofóbico (filtro plegado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en gel de sílice (columna Isolera Biotage SNAP-Ultra 100 g, eluyente: diclorometano → gradiente durante 15 CV (CV = volúmenes de columna) → diclorometano/metanol 85:15). Esto dio 9,5 g (25 mmol, 67 % del teórico) del compuesto objetivo como un aceite amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,74-0,89 (m, 4H, dentro de 0,83 (d, 3H)), 1,31-1,68 (m, 6H), 1,70-1,82 (m, 3H), 2,05 (td, 1H), 2,44-2,57 (m, 4H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,85 (m, 3H), 7,97 (s, 1H).

- 25 LC-MS (Método 1): *t*<sub>R</sub> = 0,69 min; *m/z* = 372/374 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2A**

(2-Bromo-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona hidrocloreto (1:1)

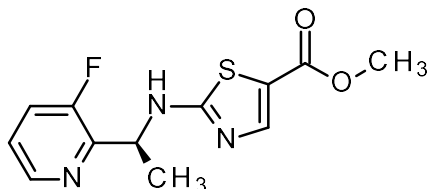


- 5 A una solución de 4 g (19,23 mmol) de ácido 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxílico y 4,46 g (17,48 mmol) de hidrocloreto de (3*R*)-3-metil-1,4'-bipiperidina (1:1) (WO2015091420 Ejemplo 1A; Número de Registro CAS 1799475-27-6) en 60 ml de acetonitrilo se añadieron 15,22 ml (87,40 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de la adición gota a gota a la solución de reacción, a temperatura ambiente, de 6,12 ml (20,98 mmol) de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosforinano 2,4,6-trióxido.
- 10 Después de finalizar la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la solución se concentró a presión reducida y se añadieron 30 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla obtenida se extrajo repetidamente con diclorometano, luego se retiró la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se purificó adicionalmente por
- 15 cromatografía en columna en gel de sílice (columna Isolera Biotage SNAP-Ultra 340 g, eluyente: diclorometano → gradiente durante 15 CV (CV = volúmenes de columna) → diclorometano/metanol 85:15). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron. El residuo obtenido se convirtió en la sal de hidrocloreto, se filtró por succión y se secó a presión reducida. Esto dio 3,80 g (9,30 mmol, 100 % de pureza, 53 % del teórico) del producto objetivo en forma sólida.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,90 (d, 3H), 1,01-1,17 (m, 1H), 1,56-1,91 (m, 6H), 1,92-2,06 (m, 1H), 2,07-2,21 (, 2H), 2,42-2,63 (m, 2H, parcialmente oculto por DMSO), 2,74-2,94 (m, 2H), 3,22-3,55 (m, 2H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 4,00-4,71 (m, 2H), 7,97-8,06 (m, 1H), 10,13 (br. s, 1H).

LC-MS (Método 2): *t<sub>R</sub>* = 0,53 min; *m/z* = 372/374 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3A**

2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



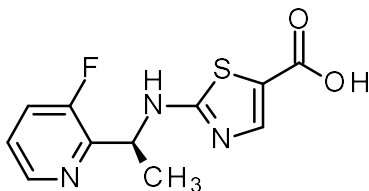
- 5 Se introdujeron 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (1,30 g, 5,87 mmol), diclorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina (1,50 g, 7,04 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6,0 ml, 34 mmol) en un recipiente de microondas, se cerró el recipiente y se agitó la mezcla a 110 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El agente
- 10 desecante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se aplicó a Isolute® y se purificó utilizando un cartucho Biotage (50 g Sfähr HC; gradiente Cy/EA: 12-100 % EA; tasa de flujo: 120 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 497 mg (100 % de pureza, 30 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,43 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 282  $[M+H]^+$

- 15 RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1,476 (5,96), 1,490 (6,01), 3,706 (16,00), 5,323 (0,45), 5,337 (0,66), 5,351 (0,45), 7,394 (0,66), 7,403 (1,17), 7,412 (1,32), 7,420 (1,34), 7,429 (0,79), 7,691 (0,86), 7,693 (0,87), 7,710 (6,66), 7,714 (1,10), 7,728 (0,79), 7,731 (0,75), 8,404 (0,90), 8,407 (1,47), 8,410 (0,95), 8,414 (0,99), 8,416 (1,46), 8,419 (0,86), 9,042 (1,19), 9,057 (1,17).

20 **Ejemplo 4A**

Ácido 2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxílico



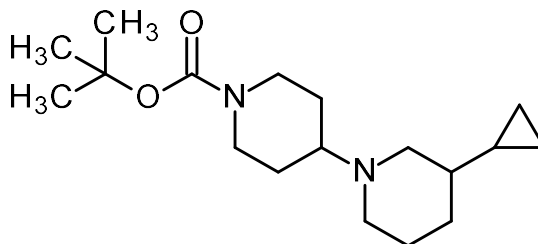
A una carga inicial de 2-[[[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (497 mg, 1,77 mmol) en 18 ml de THF, se añadió una solución de hidróxido de litio (7,1 ml, 1,0 M, 7,1 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 250 x 30 mm, eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 347 mg (100 % de pureza, 73 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,96 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 268  $[M+H]^+$ .

10

### Ejemplo 5A (MBM12257-1)

3-ciclopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *rac-terc*-butilo



15 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo (548 mg, 2,75 mmol), clorhidrato de *rac*-3-ciclopropilpiperidina (890 mg, 5,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (960 µl, 5,5 mmol) formaron una carga inicial en 30 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (240 µl, 4,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (700 mg, 3,30 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación a

20 temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (700 mg, 3,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h más. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS,

25 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 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en columna (inyección completa); perfil de gradiente: eluyente A (0 a 2 min): 23 ml, eluyente B (0 a 2 min): 47 ml, eluyente

A (2 a 10 min): de 23 ml a 0 ml, eluyente B (47 ml a 70 ml), eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 370 mg (100 % de pureza, 44 % del teórico) del compuesto objetivo.

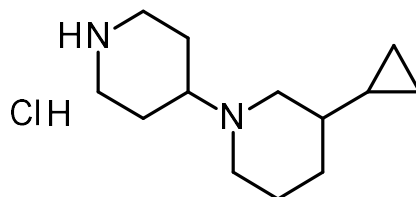
- 5 LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 309$   $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,040 (0,69), 0,045 (0,55), 0,315 (0,46), 0,326 (0,55), 0,331 (0,40), 0,335 (0,49), 0,344 (0,43), 1,380 (16,00), 1,675 (0,45), 1,966 (0,48).

### Ejemplo 6A

10

Clorhidrato de *rac*-3-ciclopropil-1,4'-bipiperidina

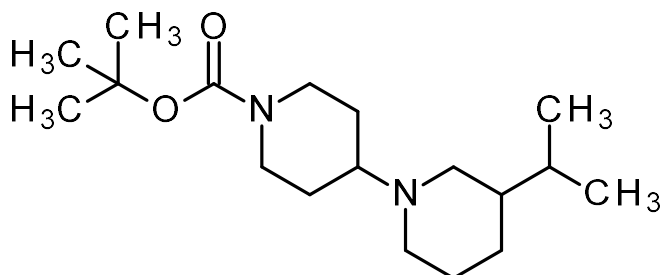


- A una solución de *rac-terc*-butil 3-ciclopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (370 mg, 1,20 mmol) en 12 ml de diclorometano, se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,5 ml, 4,0 M, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó con MTBE. Los sólidos se filtraron con succión, se lavaron con MTBE y se secaron al vacío. Esto proporcionó 269 mg (92 % del teórico) del compuesto objetivo.

- RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0,007 (7,11), 0,107 (2,05), 0,129 (8,51), 0,140 (13,48), 0,152 (8,25), 0,160 (4,71), 0,173 (2,21), 0,369 (1,04), 0,382 (1,68), 0,401 (15,88), 0,421 (16,00), 0,441 (2,10), 0,492 (1,16), 0,504 (2,34), 0,512 (2,98), 0,524 (4,52), 0,533 (3,66), 0,544 (3,85), 0,555 (2,17), 1,197 (0,84), 1,208 (0,81), 1,227 (2,58), 1,238 (2,52), 1,257 (4,02), 1,268 (4,70), 1,285 (4,79), 1,296 (5,00), 1,324 (2,69), 1,394 (0,52), 1,773 (4,45), 1,801 (6,64), 1,829 (7,94), 1,880 (2,30), 1,932 (1,86), 1,954 (4,46), 1,964 (4,20), 1,985 (6,58), 2,007 (4,29), 2,017 (4,74), 2,038 (1,68), 2,261 (4,98), 2,288 (7,77), 2,317 (3,98), 2,365 (0,52), 2,523 (0,96), 2,669 (0,45), 2,709 (0,53), 2,764 (1,68), 2,791 (4,85), 2,815 (6,49), 2,843 (6,08), 2,888 (6,34), 2,991 (0,41), 3,241 (5,33), 3,271 (5,29), 3,292 (5,19), 3,325 (5,22), 3,407 (10,60), 3,449 (4,30), 3,476 (2,20), 9,112 (1,96), 9,283 (2,33), 10,954 (2,68).

**Ejemplo 7A**

*rac-terc*-butil 3-isopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato



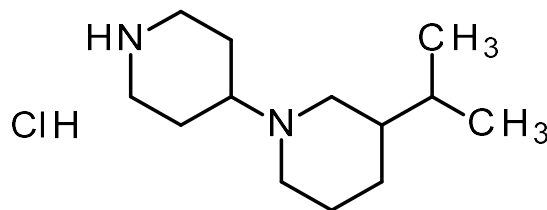
- 5 El *rac-terc*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (940 mg, 4,72 mmol) y la *rac*-3-isopropilpiperidina (1,20 g, 9,43 mmol) formaron una carga inicial en 50 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (400  $\mu$ l, 7,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,20 g, 5,66 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio
- 10 (1,20 g, 5,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h más. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo,
- 15 eluyente C: amoníaco al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol. / 20 % vol.), tasa de 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; eluyente B (31 ml a 55 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D (5 ml/min cada uno) durante todo el
- 20 tiempo de ejecución. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 269 mg (100 % de pureza, 18 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,14 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 311  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,826 (2,33), 0,831 (2,37), 0,843 (2,52), 0,848 (2,58), 1,363 (0,49), 1,379 (16,00), 1,396 (0,42), 1,640 (0,47), 1,672 (0,42), 1,854 (0,44).

**Ejemplo 8A**

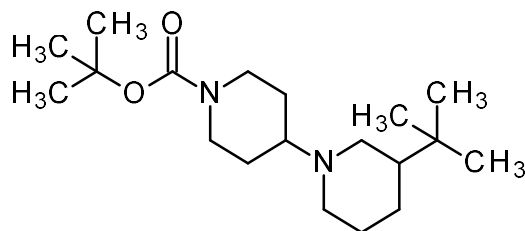
clorhidrato de *rac*-3-isopropil-1,4'-bipiperidina



- 5 A una solución de *rac-terc*-butil 3-ciclopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (269 mg, 866  $\mu$ mol) en 10 ml de diclorometano, se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,1 ml, 4,0 M, 4,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó con MTBE. Los sólidos se filtraron con succión, se lavaron con MTBE y se secaron al vacío. Esto proporcionó 219 mg (102 % del teórico) del compuesto objetivo.
- 10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,851 (10,57), 0,870 (16,00), 0,888 (11,48), 1,101 (0,55), 1,127 (0,62), 1,140 (0,61), 1,155 (0,68), 1,170 (0,71), 1,498 (0,84), 1,514 (1,24), 1,530 (1,22), 1,547 (0,77), 1,711 (1,13), 1,741 (0,99), 1,839 (2,12), 1,861 (2,62), 1,916 (0,50), 1,938 (1,06), 1,946 (1,09), 1,968 (1,54), 1,977 (1,55), 2,000 (1,14), 2,008 (1,10), 2,029 (0,41), 2,261 (1,10), 2,300 (1,48), 2,340 (0,92), 2,641 (0,43), 2,669 (1,15), 2,694 (0,99), 2,724 (0,46), 2,793 (0,64), 2,815 (0,80), 2,841 (0,94),
- 15 2,876 (1,42), 2,900 (1,37), 3,248 (1,20), 3,276 (1,19), 3,295 (0,46), 3,329 (1,88), 3,415 (3,01), 3,563 (0,51), 8,988 (0,51), 9,174 (0,61), 10,825 (0,69).

**Ejemplo 9A**

- 20 *rac-terc*-butil 3-*terc*-butil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato



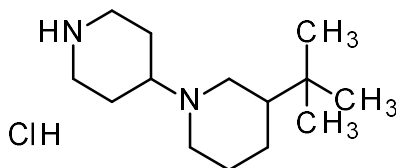
El 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (505 mg, 2,53 mmol), el clorhidrato de *rac*-3-*terc*-butilpiperidina (900 mg, 5,06 mmol) y la N,N-diisopropiletilamina (880 µl, 5,1 mmol) formaron una carga inicial en 25 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (220 µl, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (644 mg, 3,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (644 mg, 3,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h más. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, 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 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en columna (inyección completa); perfil de gradiente: eluyente A (0 a 2 min): 23 ml; eluyente B (0 a 2 min): 47 ml; eluyente A (2 a 10 min): de 23 ml a 0 ml; eluyente B (47 ml a 70 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D (5 ml/min cada uno) durante todo el tiempo de ejecución. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 318 mg (100 % de pureza, 39 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,20$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 325$   $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,828 (12,43), 1,379 (16,00), 1,643 (0,52), 1,674 (0,48), 1,838 (0,48), 3,325 (0,48), 3,394 (0,47).

### Ejemplo 10A

clorhidrato de *rac*-3-*terc*-butil-1,4'-bipiperidina



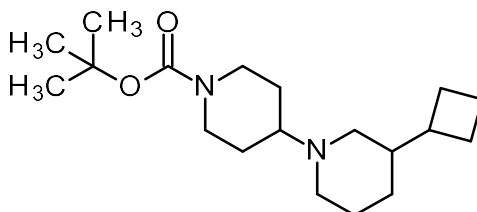
A una solución de *rac*-*terc*-butil 3-*terc*-butil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (318 mg, 980 µmol) en 10 ml de diclorometano se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,2 ml, 4,0 M, 4,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el

residuo se agitó con MTBE. Los sólidos se filtraron con succión, se lavaron con MTBE y se secaron al vacío. Esto proporcionó 262 mg (102 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0,867 (16,00), 1,855 (0,79), 1,863 (0,79), 3,280 (0,47), 3,298 (0,49), 3,403 (0,64).

## 5 Ejemplo 11A

*rac-terc*-Butil 3-ciclobutil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato



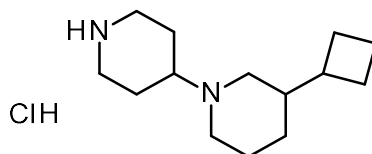
El *rac-terc*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (622 mg, 3,12 mmol) y la *rac*-3-isopropilpiperidina  
10 (870 mg, 6,25 mmol) formaron una carga inicial en 30 ml de diclorometano. Posteriormente, se  
añadió ácido acético concentrado (270 µl, 4,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente  
durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (795 mg, 3,75 mmol) y la mezcla se  
mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más triacetoxiborohidruro  
de sodio (795 mg, 3,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h más. Se  
15 añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con  
una solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante  
se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema  
Waters Prep LC/MS, 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 % vol. / 20 %  
20 vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección  
en columna (inyección completa); perfil de gradiente: eluyente A (0 a 2 min): 23 ml; eluyente B (0  
a 2 min): 47 ml; eluyente A (2 a 10 min): de 23 ml a 0 ml; eluyente B (47 ml a 70 ml); eluyente A  
(10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D (5  
ml/min cada uno) durante todo el tiempo de ejecución. Las fracciones que contenían el producto se  
25 combinaron y liofilizaron. Esto dio 285 mg (100 % de pureza, 28 % del teórico) del compuesto  
objetivo.

LC-MS (Método 1): t<sub>R</sub> = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 323 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1,376 (16,00), 1,588 (0,43), 1,615 (0,69), 1,631 (0,54),  
1,638 (0,62), 1,657 (0,54), 1,669 (0,44), 1,695 (0,51), 2,664 (0,40).

**Ejemplo 12A**

clorhidrato de *rac*-3-ciclobutil-1,4'-bipiperidina



5

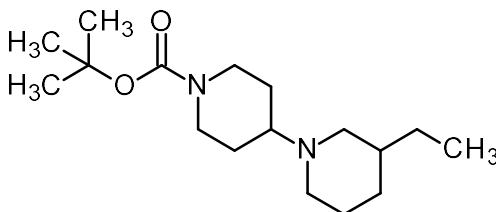
A una solución de *rac-terc*-butil 3-ciclobutil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (285 mg, 884  $\mu$ mol) en 10 ml de diclorometano, se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,1 ml, 4,0 M, 4,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó con MTBE. Los sólidos se filtraron con succión, se lavaron con MTBE y se secaron al vacío. Esto proporcionó 239 mg (104 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0,007 (6,02), 0,870 (0,97), 0,924 (1,22), 0,945 (3,13), 0,955 (3,18), 0,975 (3,52), 0,985 (3,20), 1,006 (1,58), 1,016 (1,21), 1,100 (0,44), 1,622 (1,41), 1,644 (3,83), 1,664 (6,30), 1,684 (11,25), 1,711 (15,25), 1,723 (13,76), 1,745 (6,18), 1,765 (2,62), 1,798 (5,25), 1,835 (12,60), 1,857 (6,07), 1,865 (5,13), 1,909 (6,81), 1,940 (14,55), 1,961 (16,00), 1,992 (11,77), 2,018 (7,93), 2,037 (4,66), 2,058 (1,74), 2,237 (5,21), 2,280 (5,86), 2,321 (4,20), 2,366 (0,71), 2,579 (2,03), 2,669 (0,44), 2,710 (0,71), 2,760 (1,61), 2,783 (3,71), 2,813 (3,96), 2,835 (4,04), 2,862 (6,36), 2,890 (6,50), 3,052 (0,80), 3,102 (5,60), 3,129 (4,84), 3,204 (0,58), 3,234 (0,65), 3,308 (6,16), 3,400 (12,79), 3,433 (4,77), 3,462 (2,40), 3,562 (13,01), 5,751 (5,23), 9,063 (2,45), 9,270 (3,09), 10,963 (3,35).

20

**Ejemplo 13A**

*rac-terc*-Butil 3-etil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato



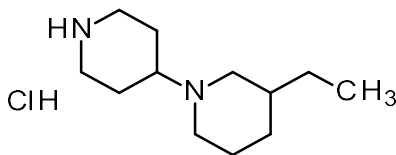
El 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (880 mg, 4,42 mmol) y la *rac*-3-etilpiperidina (1,00 g, 8,83 mmol) formaron una carga inicial en 45 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (380  $\mu$ l, 6,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,12 g, 5,30 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (1,12 g, 5,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h más. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol. / 20 % vol.), tasa de 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; eluyente B (31 ml a 55 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D (5 ml/min cada uno) durante todo el tiempo de ejecución. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 413 mg (100 % de pureza, 32 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,02 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 297  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,824 (1,01), 0,842 (2,62), 0,861 (1,26), 1,147 (0,42), 1,165 (0,44), 1,274 (0,47), 1,382 (16,00), 1,642 (0,43), 1,670 (0,54), 1,771 (0,44), 2,731 (0,48).

#### **Ejemplo 14A**

clorhidrato de *rac*-3-etil-1,4'-bipiperidina



A una solución de *rac-tert*-butil 3-etil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (413 mg, 1,39 mmol) en 15 ml de diclorometano, se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,7 ml, 4,0 M, 7,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el

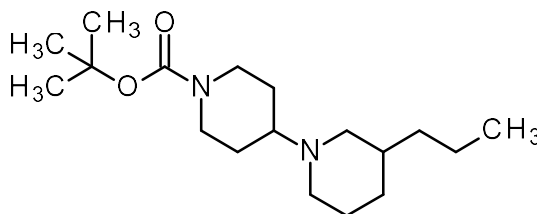
residuo se agitó con MTBE. Los sólidos se filtraron con succión, se lavaron con MTBE y se secaron al vacío. Esto proporcionó 329 mg (101 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0,013 (0,73), 0,859 (6,26), 0,877 (16,00), 0,896 (7,64), 1,033 (0,99), 1,045 (0,92), 1,064 (1,06), 1,076 (0,99), 1,094 (0,47), 1,162 (0,68), 1,180 (1,11), 1,196 (1,51), 1,214 (1,77), 1,233 (1,16), 1,250 (0,66), 1,267 (1,17), 1,283 (1,51), 1,301 (1,62), 1,320 (0,90), 1,335 (0,57), 1,778 (1,45), 1,846 (2,85), 1,896 (1,77), 1,931 (2,06), 1,963 (1,96), 2,247 (1,45), 2,279 (2,41), 2,311 (1,15), 2,366 (0,42), 2,579 (1,36), 2,604 (1,18), 2,632 (0,52), 2,669 (0,41), 2,709 (0,40), 2,793 (0,93), 2,818 (0,98), 2,902 (1,75), 3,266 (1,53), 3,289 (1,51), 3,299 (1,34), 3,389 (5,67), 3,421 (3,80), 3,464 (0,57), 8,902 (0,64), 9,081 (0,73), 10,735 (0,76).

10

### Ejemplo 15A

*rac-terc*-Butil 3-propil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato



15 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *rac-terc*-butilo (426 mg, 2,14 mmol), clorhidrato de *rac*-3-propilpiperidina (700 mg, 4,28 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (740 µl, 4,3 mmol) formaron una carga inicial en 25 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (180 µl, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (544 mg, 2,57 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación a  
20 temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (544 mg, 2,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h más. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS,  
25 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 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en columna (inyección completa); perfil de gradiente: eluyente A 0 a 2 min 23 ml, eluyente B 0 a 2 min 47 ml, eluyente A 2 a 10 min de 23 ml a 0 ml y eluyente B de 47 ml a 70 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml  
30 eluyente B; tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo

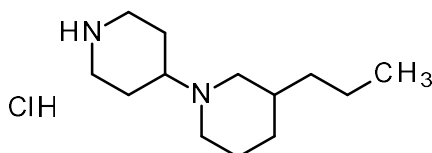
el tiempo de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 262 mg (100 % de pureza, 39 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,16$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 311$   $[M+H]^+$ .

5 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0,008 (2,34), 0,820 (1,16), 0,838 (2,67), 0,856 (1,34), 1,241 (0,67), 1,260 (0,99), 1,279 (0,61), 1,375 (16,00), 1,633 (0,59), 1,665 (0,51), 1,764 (0,42), 2,704 (0,46).

### Ejemplo 16A

10 clorhidrato de *rac*-3-propil-1,4'-bipiperidina



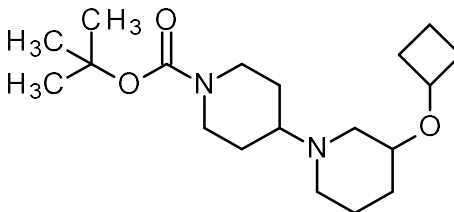
15 A una solución de *rac-terc*-butil 3-propil[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (262 mg, 844  $\mu$ mol) en 9 ml de diclorometano se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,1 ml, 4,0 M, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó con MTBE. Los sólidos se filtraron con succión, se lavaron con MTBE y se secaron al vacío. Esto proporcionó 209 mg (100 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,871 (16,00), 1,070 (2,56), 1,203 (4,53), 1,313 (5,20), 1,757 (3,92), 1,844 (7,04), 1,956 (7,10), 2,272 (6,15), 2,903 (5,47), 8,881 (2,30), 9,035 (2,55), 10,678 (2,54).

20

### Ejemplo 17A

*rac-terc*-butil 3-(ciclobutiloxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato

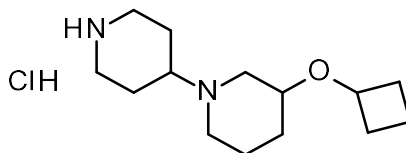


- El 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (520 mg, 2,61 mmol), el clorhidrato de *rac*-3-(ciclobutiloxi)piperidina (1,00 g, 5,22 mmol) y la N,N-diisopropiletilamina (910  $\mu$ l, 5,2 mmol) formaron una carga inicial en 30 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético
- 5 concentrado (220  $\mu$ l, 3,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (663 mg, 3,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (663 mg, 3,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h más. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato
- 10 de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección completa; perfil de gradiente:
- 15 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; eluyente B (31 ml a 55 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D (5 ml/min cada uno) durante todo el tiempo de ejecución. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 563 mg (100 % de pureza, 64 % del teórico) del compuesto objetivo.
- 20 LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,07 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 339  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1,380 (16,00), 1,393 (0,57), 1,419 (0,43), 1,582 (0,52), 1,624 (0,57), 1,657 (0,42), 1,788 (0,46), 1,811 (0,50), 1,922 (0,43), 2,104 (0,42), 2,639 (0,40), 3,966 (0,53), 3,984 (0,48).

## 25 **Ejemplo 18A**

clorhidrato de *rac*-3-(ciclobutiloxi)-1,4'-bipiperidina



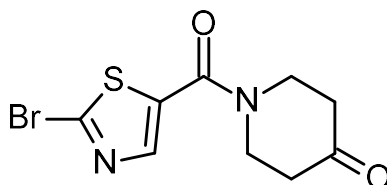
A una solución de *rac-terc*-butil 3-(ciclobutiloxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (563 mg, 1,66 mmol) en 9 ml de diclorometano se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2,1 ml, 4,0 M, 8,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó con MTBE. Los sólidos se filtraron con succión, se lavaron con MTBE y se secaron al vacío. Esto proporcionó 560 mg (123 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0,014 (1,61), 0,477 (0,73), 1,101 (1,06), 1,295 (2,84), 1,318 (3,53), 1,341 (2,98), 1,370 (1,34), 1,380 (1,14), 1,407 (3,70), 1,426 (7,05), 1,432 (6,36), 1,452 (9,04), 1,473 (4,46), 1,478 (4,82), 1,498 (1,74), 1,596 (6,92), 1,621 (7,91), 1,716 (2,44), 1,752 (2,59), 1,801 (7,88), 1,827 (13,14), 1,851 (16,00), 1,918 (8,14), 1,952 (10,89), 1,983 (12,81), 2,141 (11,90), 2,156 (13,86), 2,249 (6,47), 2,277 (7,78), 2,684 (4,33), 2,709 (4,65), 2,734 (1,86), 2,862 (9,48), 2,892 (9,28), 3,008 (2,10), 3,038 (2,19), 3,077 (1,92), 3,108 (3,04), 3,134 (2,28), 3,226 (3,32), 3,281 (8,20), 3,311 (12,64), 3,400 (14,00), 3,410 (15,15), 3,470 (4,85), 3,827 (8,21), 4,041 (6,97), 4,059 (9,25), 4,078 (6,14), 4,095 (1,76), 9,028 (2,52), 9,176 (3,33), 9,256 (2,35), 9,325 (2,19), 11,297 (3,16).

15

### **Ejemplo 19A**

1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-ona



A una solución de 5 g (24,04 mmol) de ácido 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxílico y 3,26 g (24,04 mmol) de hidrocloreuro de piperidin-4-ona (1:1) en 250 ml de acetonitrilo se añadieron 16,75 ml (96,14 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de la adición gota a gota a la solución de reacción, a temperatura ambiente, de 18,6 ml (19,88 mmol) de una solución al 50 % de T3P en acetato de etilo (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano 2,4,6-trióxido). Después de finalizar la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la solución se concentró a sequedad bajo presión reducida y se recogió en aproximadamente 250 ml de acetato

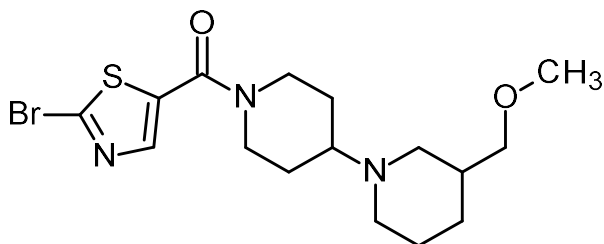
de etilo. La solución orgánica obtenida se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrofóbico (filtro plegado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se aplicó a Isolute® y se purificó utilizando un cartucho Biotage (50 g Sfähr HC; gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 12-100 % de acetato de etilo; tasa de flujo: 120 ml/min). Esto dio 4,89 g (16,91 mmol, 70 % del teórico) del compuesto objetivo como un sólido blanco.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,96 min;  $m/z$  = 288/290 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 20A

10

(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (racémica)



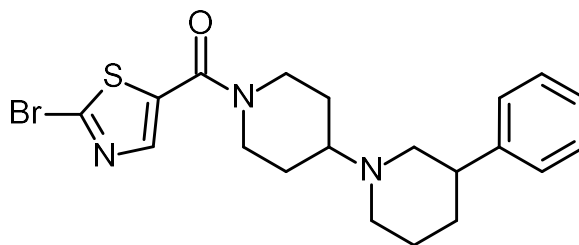
Se disolvieron 1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-ona (100 mg, 346  $\mu$ mol) y 89 mg (692  $\mu$ mol) de 3-(metoximetil)piperidina (racémica) en 3,5 ml de diclorometano y se añadió ácido acético (0,03 ml, 519  $\mu$ mol). Posteriormente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (88 mg, 415  $\mu$ mol) a la reacción y la mezcla se agitó a 37 °C durante 2,5 h. Después, se añadieron otros 50 mg de triacetoxiborohidruro de sodio a la mezcla de reacción, que se agitó a esa temperatura durante 2 días. Tras añadir 50 mg adicionales de triacetoxiborohidruro de sodio, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. Posteriormente se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10  $\mu$ m, 125 x 40 mm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; Ácido fórmico al 0,05 %, detección UV: DAD; 210 nm). La eliminación del disolvente proporcionó 51 mg (37 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,70 min;  $m/z$  = 402/404 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,85-1,00 (m, 1H), 1,32-1,52 (m, 3H), 1,54-1,64 (m, 2H), 1,65-1,81 (m, 3H), 1,90 (t, 1H), 2,12 (t, 1H), 2,44-2,59 (m, 3H, oculto por DMSO), 2,73 (br. d, 1H), 2,83 (br. d, 1H), 3,12-3,19 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,87-4,53 (m, 2H), 7,97 (s, 1H).

5 **Ejemplo 21A**

(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-fenil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (racémica)

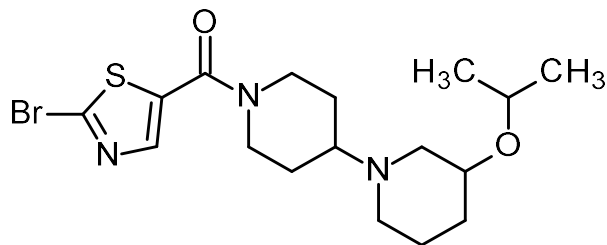


- Se disolvieron 1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-ona (500 mg, 1,73 mmol) y 558 mg (3,46 mmol) de 3-fenilpiperidina (racémica) en 17,5 ml de diclorometano y se añadieron ácido acético (0,15 ml, 2,59 mmol) y un tamiz molecular de 4 Å. Posteriormente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (440 mg, 2,08 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar el tamiz molecular por filtración, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción (precaución: evolución vigorosa de gas).
- 15 Posteriormente se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sobresaturada de cloruro de sodio y se filtraron a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secaron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10  $\mu\text{m}$ , 125 x 40 mm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; Ácido fórmico al 0,05 %, detección UV: DAD; 210 nm). La eliminación del disolvente proporcionó 188 mg (25 % del teórico) del compuesto del título.
- 20

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,04 min;  $m/z$  = 434/436 ( $M+H$ ) $^+$ .

25 **Ejemplo 22A**

(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-isopropoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (racémica)



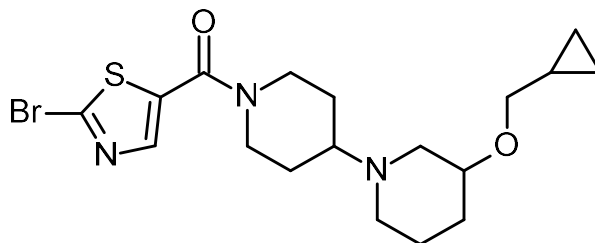
Se disolvieron 1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)carbonyl]piperidín-4-ona (500 mg, 1,73 mmol) y 495 mg (3,46 mmol) de 3-isopropoxipiperidina (racémica) en 17,5 ml de diclorometano, y se añadieron ácido acético (0,15 ml, 2,59 mmol) y un tamiz molecular de 4 Å. Posteriormente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (440 mg, 2,08 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadieron 400 mg más de triacetoxiborohidruro de sodio a la mezcla de reacción y esta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar el tamiz molecular por filtración, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción (precaución: evolución vigorosa de gas). Posteriormente se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sobresaturada de cloruro de sodio y se filtraron a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secaron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 125 x 40 mm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; Ácido fórmico al 0,05 %, detección UV: DAD; 210 nm). La eliminación del disolvente proporcionó 149 mg (21 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,81 min;  $m/z$  = 416/418 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 23A**

20

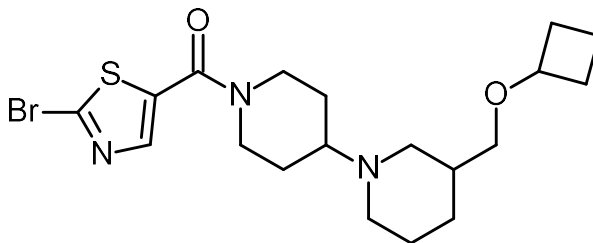
(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (racémica)



- Se disolvieron 1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-ona (447 mg, 1,55 mmol) y 296 mg (1,55 mmol) de clorhidrato de 3-(ciclopropilmetoxi)piperidina (1:1) (racémico) en 17,5 ml de diclorometano, y se añadieron trietilamina (0,32 ml, 2,31 mmol) y un tamiz molecular de 4 Å. Posteriormente, se añadió a la reacción triacetoxiborohidruro de sodio (393 mg, 1,85 mmol) y la
- 5 mezcla se agitó a 45 °C durante la noche. Después de eliminar el tamiz molecular por filtración, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción (precaución: evolución vigorosa de gas). Posteriormente se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sobresaturada de cloruro de sodio y se filtraron a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se
- 10 secaron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 125 x 40 mm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; Ácido fórmico al 0,05 %, detección UV: DAD; 210 nm). La eliminación del disolvente proporcionó 63 mg (9,5 % del teórico) del compuesto del título.
- 15 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,85$  min;  $m/z = 428/430$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 24A

(2-bromo-1,3-tiazol-5-il){3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidina]-1'-il}metanona (racémica)



20

- Se disolvieron 1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-ona (300 mg, 1,04 mmol) y 213 mg (1,04 mmol) de clorhidrato de 3-[(ciclobutiloxi)metil]piperidina (1:1) (racémico) en 3,5 ml de diclorometano, y se añadieron trietilamina (0,22 ml, 1,56 mmol) y un tamiz molecular de 4 Å. Posteriormente, se añadió a la reacción triacetoxiborohidruro de sodio (264 mg, 1,25 mmol) y la
- 25 mezcla se agitó a 45 °C durante la noche. Después de eliminar el tamiz molecular por filtración, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción (precaución: evolución vigorosa de gas). Posteriormente se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sobresaturada de cloruro de

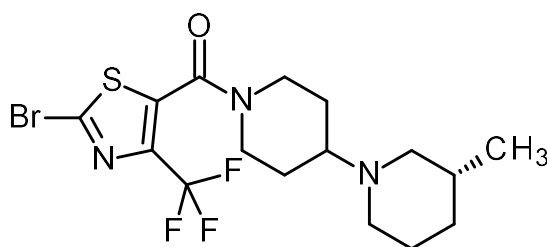
sodio y se filtraron a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secaron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 125 x 40 mm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; Ácido fórmico al 0,05 %, 5 detección UV: DAD; 210 nm). La eliminación del disolvente proporcionó 57 mg (12,5 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,01 min;  $m/z$  = 442/444 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 25A

10

[2-bromo-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il][(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



A una solución de 0,5 g (1,81 mmol) de ácido 2-bromo-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico y 0,46 g (1,81 mmol) de clorhidrato de (3R)-3-metil-1,4'-bipiperidina (1:1) (WO2015091420 Ejemplo 15 1A; Número de Registro CAS 1799475-27-6) en 15 ml de acetonitrilo se añadieron 0,95 ml (5,43 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de la adición gota a gota a la solución de reacción, a temperatura ambiente, de 1,4 ml (2,36 mmol) de una solución al 50 % de T3P en acetato de etilo (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфоринано 2,4,6-trióxido). Después de finalizar la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la solución se concentró hasta sequedad a presión reducida y se recogió en aproximadamente 50 ml de diclorometano. La solución orgánica obtenida se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrofóbico (filtro plegado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en gel de sílice (columna Isolera 25 Biotage SNAP-Ultra 25 g, eluyente: diclorometano → gradiente durante 15 CV (CV = volúmenes de columna) → diclorometano/metanol 85:15). Esto dio 270 mg (0,57 mmol, 32 % del teórico) del compuesto objetivo.

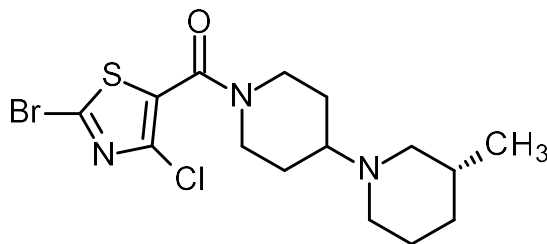
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,74-0,89 (m, 4H, en el mismo a 0,82 (d, 3H)), 1,27-1,46 (m, 3H), 1,46-1,70 (m, 4H), 1,71-1,84 (m, 2H), 2,05 (br. t, 1H), 2,44-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,85 (m, 3H), 3,04 (br. t, 1H), 3,53 (br. d, 1H), 4,41 (br. d, 1H).

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,98 min;  $m/z$  = 440/442 ( $M+H$ ) $^+$ .

5

### **Ejemplo 26A**

(2-bromo-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



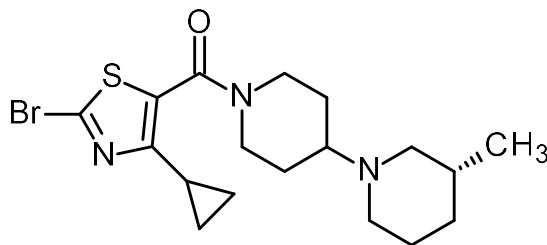
- 10 A una solución de 0,5 g (2,06 mmol) de ácido 2-bromo-4-cloro-1,3-tiazol-5-carboxílico y 0,53 g (2,06 mmol) de clorhidrato de (3R)-3-metil-1,4'-bipiperidina (1:1) (WO2015091420 Ejemplo 1A; Número de Registro CAS 1799475-27-6) en 17 ml de acetonitrilo se añadieron 1,1 ml (6,19 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de la adición gota a gota a la solución de reacción, a temperatura ambiente, de 1,6 ml (2,68 mmol) de una solución al 50 % de T3P en acetato de etilo (2,4,6-tripropil-
- 15 1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфоринано 2,4,6-триóxido). Después de finalizar la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la solución se concentró hasta sequedad a presión reducida y se recogió en aproximadamente 50 ml de diclorometano. La solución orgánica obtenida se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrofóbico (filtro plegado, MN 616 WA 1/4,
- 20 D = 12,5 cm), se secó y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto dio 410 mg (1,01 mmol, 49 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,84 min;  $m/z$  = 406/408 ( $M+H$ ) $^+$ .

### **Ejemplo 27A**

25

(2-bromo-4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



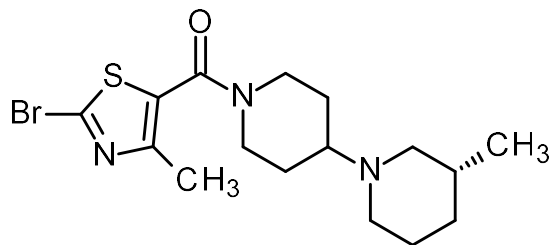
A una solución de 5 g (20,15 mmol) de ácido 2-bromo-4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-carboxílico y 5,14 g (20,16 mmol) de clorhidrato de (3*R*)-3-metil-1,4'-bipiperidina (1:1) (WO2015091420 Ejemplo 1A; Número de Registro CAS 1799475-27-6) en 167 ml de acetonitrilo se añadieron 10,5 ml (60,46 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de la adición gota a gota a la solución de reacción, a temperatura ambiente, de 15,6 ml (26,20 mmol) de una solución al 50 % de T3P en acetato de etilo (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosforinano 2,4,6-trióxido). Después de finalizar la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la solución se concentró hasta sequedad a presión reducida y se recogió en aproximadamente 50 ml de diclorometano. La solución orgánica obtenida se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrofóbico (filtro plegado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Isolera Biotage Sfähr 25 g, eluyente: gradiente de  $\rightarrow$ diclorometano sobre 15 CV (CV = volúmenes de columna) $\rightarrow$  diclorometano/metanol 85:15). Esto dio 6,51 g (15,79 mmol, 78 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,74-0,84 (m, 4H, dentro de 0,82 (d, 3H)), 0,84-0,91 (m, 2H), 0,95-1,04 (m, 2H), 1,31-1,46 (m, 3H), 1,46-1,67 (m, 3H), 1,69-1,82 (m, 3H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,03 (br. t, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,80 (m, 2H), 2,86-3,07 (m, 2H), 3,82-4,33 (m, 2H).

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,94 min;  $m/z$  = 412/414 ( $M+H$ ) $^+$ .

### **Ejemplo 28A**

(2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



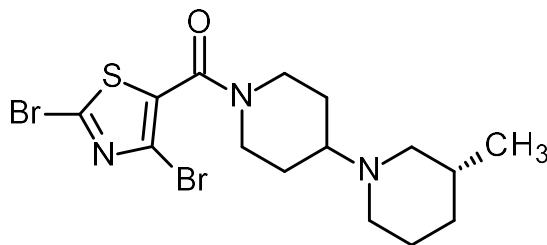
A una solución de 4,7 g (21,17 mmol) de ácido 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico y 5,4 g (21,17 mmol) de clorhidrato de (3*R*)-3-metil-1,4'-bipiperidina (1:1) (WO2015091420 Ejemplo 1A; Número de Registro CAS 1799475-27-6) en 176 ml de acetonitrilo se añadieron 11,1 ml (63,50 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de la adición gota a gota a la solución de reacción, a temperatura ambiente, de 16,4 ml (27,52 mmol) de una solución al 50 % de T3P en acetato de etilo (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosforinano 2,4,6-trióxido). Después de finalizar la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la solución se concentró hasta sequedad a presión reducida y se recogió en aproximadamente 50 ml de diclorometano. La solución orgánica obtenida se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrofóbico (filtro plegado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Isolera Biotage Sfähr 25 g, eluyente: gradiente de  $\rightarrow$ diclorometano sobre 15 CV (CV = volúmenes de columna) $\rightarrow$  diclorometano/metanol 85:15). Esto dio 6,48 g (16,77 mmol, 79 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,74-0,88 (m, 4H, dentro de 0,82 (d, 3H)), 1,28-1,46 (m, 3H), 1,46-1,67 (m, 3H), 1,67-1,82 (m, 3H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,42-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,82-3,08 (m, 2H), 3,65-4,51 (m, 2H).

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,74 min;  $m/z$  = 386/388 ( $M+H$ ) $^+$ .

### **Ejemplo 29A**

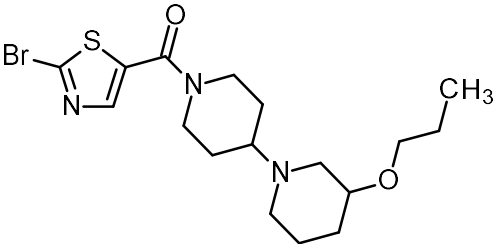
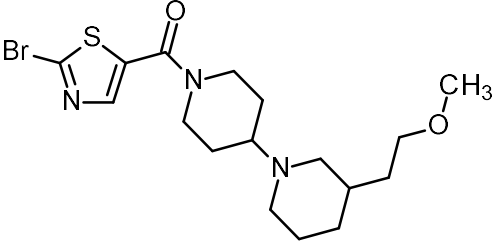
(2,4-Bromo-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

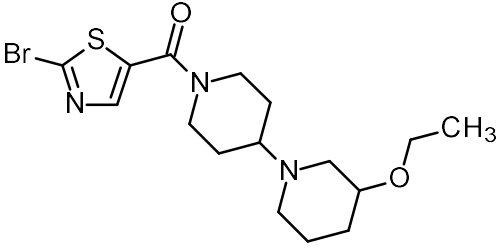
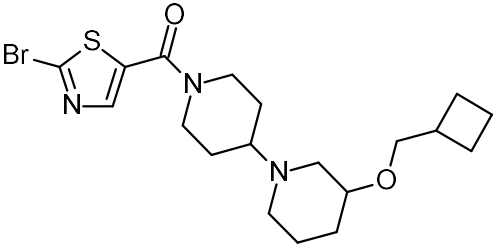


A una solución de 0,5 g (1,74 mmol) de ácido 2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-carboxílico y 0,45 g (1,74 mmol) de clorhidrato de (3*R*)-3-metil-1,4'-bipiperidina (1:1) (WO2015091420 Ejemplo 1A; Número de Registro CAS 1799475-27-6) en 14 ml de acetonitrilo se añadieron 0,91 ml (5,23 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de la adición gota a gota a la solución de reacción, a temperatura ambiente, de 1,35 ml (2,27 mmol) de una solución al 50 % de T3P en acetato de etilo (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфоринано 2,4,6-trióxido). Después de finalizar la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la solución se concentró hasta sequedad a presión reducida y se recogió en aproximadamente 50 ml de diclorometano. La solución orgánica obtenida se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrofóbico (filtro plegado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Esto dio 0,52 g (1,12 mmol, 65 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,87$  min;  $m/z = 449$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

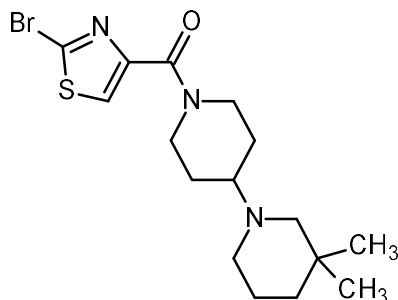
**De manera análoga a los Ejemplos 20A a 24A, se prepararon los siguientes compuestos de los Ejemplos 30A a 33A a partir de los materiales de partida especificados respectivamente:**

| Ejemplo    | Nombre / Estructura / Material de partida                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Datos analíticos                                                                                                        |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>30A</b> | <p>(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-propoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>de 1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-ona y 3-propoxipiperidina (<i>racémica</i>)</p>                                      | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,90</math> min; <math>m/z = 416/418</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p> |
| <b>31A</b> | <p>(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-3-(2-metoxietil)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>de 1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-ona y clorhidrato de 3-(2-metoxietil)piperidina (1:1) (<i>racémico</i>)</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,79</math> min; <math>m/z = 416/418</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p> |

| Ejemplo    | Nombre / Estructura / Material de partida                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Datos analíticos                                                                                                        |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>32A</b> | <p>(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-etoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>de 1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-ona y 3-etoxipiperidina (<i>racémica</i>)</p>                                                 | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,75</math> min; <math>m/z = 402/404</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p> |
| <b>33A</b> | <p>(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-(ciclobutilmetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>de 1-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperidin-4-ona y clorhidrato de 3-(ciclobutilmetoxi)piperidina (1:1) (<i>racémica</i>)</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 1,08</math> min; <math>m/z = 442/444</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p> |

**Ejemplo 34A**

5 (2-bromo-1,3-tiazol-4-il)(3,3-dimetil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona



A una solución de 116 mg (0,56 mmol) de ácido 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico y 150 mg (0,56 mmol) de diclorhidrato de 3,3-dimetil-1,4'-bipiperidina (WO2021089683 Ejemplo 48A; (Número de registro CAS 2642237-13-4) en 5 ml de acetonitrilo se añadieron 0,29 ml (1,67 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de la adición gota a gota a la solución de reacción, a temperatura ambiente, de 0,43 ml (0,72 mmol) de una solución al 50 % de T3P en acetato de etilo (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфоринано 2,4,6-trióxido). Después de finalizar la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente se añadió agua a la solución, la cual se extrajo con acetato de etilo. Después de separar la fase orgánica, la solución orgánica obtenida se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, luego se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró a sequedad bajo presión reducida.

El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa.

### **Método:**

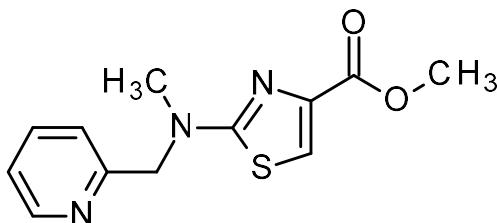
Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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; eluyente B (31 ml a 55 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

De esta forma se obtuvieron 73 mg (34 % del teórico, 0,19 mmol, 100 % de pureza) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,79 min;  $m/z$  = 386/388 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35A**

2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo



- 5 Se disolvieron 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (182 mg, 0,82 mmol) y *N*-metil-1-(piridin-2-il)metanamina (100 mg, 0,82 mmol) en 2 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,42 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Posteriormente
- 10 se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm) y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 125 x 40 mm; longitud de onda 210 nm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 5 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; 0,05 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se
- 15 concentraron y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 109 mg (50 % del teórico, 0,41 mmol) del compuesto objetivo.

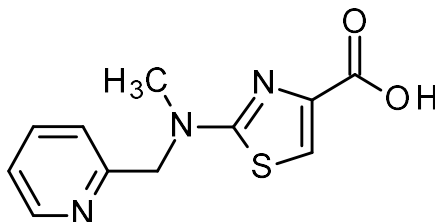
LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,05 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 264  $[M+H]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 3,14 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,51-8,56 (m, 1H).

20

**Ejemplo 36A (HAHN 10982-2-1)**

Ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico



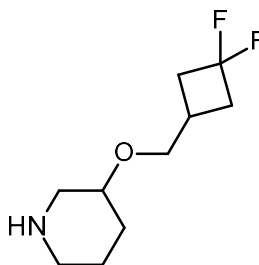
- Se disolvió 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (340 mg, 1,29 mmol) en 12 ml de metanol, se añadieron 6,5 ml de una solución de hidróxido de sodio de 1N (1,0 M, 6,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la
- 5 mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió completamente en agua y se ajustó a pH 3-4 con una solución de ácido clorhídrico de 1N. La solución resultante se concentró, se agitó con metanol y se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida. Esto dio 134 mg (100 % de pureza, 0,54 mmol, 42 % el teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,71$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 250$   $[M+H]^+$ .

10

### **Ejemplo 37A**

3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]piperidina (racemato)



- 15 Se disolvieron 2,19 g (9,29 mmol) de 3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]piridina (WO2021089683 Ejemplo 11A) en 50 ml de etanol, se añadieron 0,5 ml (9,28 mmol) de ácido sulfúrico y 211 mg (0,93 mmol) de óxido de platino (IV) y se realizó la hidrogenación a presión de hidrógeno estándar durante la noche. Una vez finalizada la conversión, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y luego el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa.

20 Método:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: 2 % de amoniaco en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua

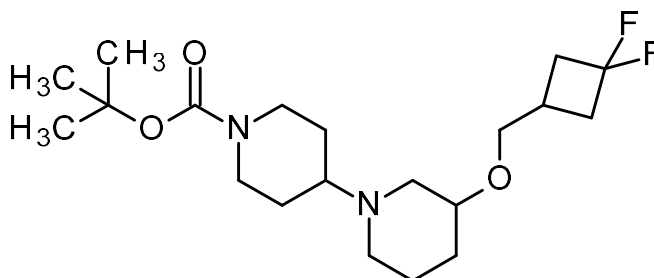
(80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en columna (inyección completa); perfil de gradiente: eluyente A (0 a 2 min): 70 ml; eluyente B (0 a 2 min): 0 ml; eluyente A (2 a 10 min): de 70 ml a 0 ml; eluyente B (0 ml a 70 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Se obtuvieron 388 mg del compuesto objetivo. El compuesto objetivo se convirtió aún más sin análisis.

### Ejemplo 38A

10

3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (racémico)



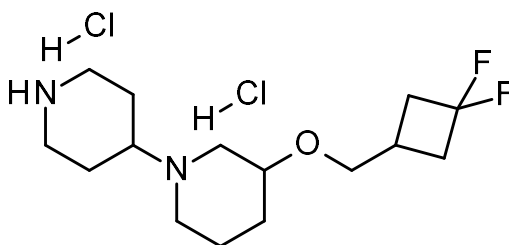
El 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (340 mg, 1,71 mmol) y la 3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]piperidina (*racémica*) (350 mg, 1,71 mmol) formaron una carga inicial en 10 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (146 µl, 2,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (434 mg, 2,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. Posteriormente se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm) y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, 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 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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; eluyente B (31 ml a 55 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D (5 ml/min cada uno) durante todo el tiempo de ejecución. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 67 mg (0,17 mmol, 10 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,99-1,14 (m, 1H), 1,19-1,45 (m, 13H, dentro de 1,38 (s, 9H), 1,58-1,69 (m, 3H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,96 (t, 1H), 2,08 (t, 1H), 2,22-3,37 (m, 3H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,48-2,71 (m, 4H, parcialmente oculto por DMSO), 2,92 (br. d, 1H), 3,21-3,36 (m, 1H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 3,39-3,51 (m, 2H), 3,95 (br. d, 2H).

5

### **Ejemplo 39A**

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

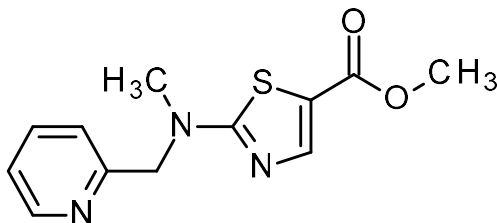


- 10 A una solución de 3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (*racémica*) (65 mg, 0,17 mmol) en 5 ml de diclorometano se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0,2 ml, 4,0 M, 0,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se obtuvieron 60 mg del compuesto objetivo. El compuesto objetivo se convirtió aún más sin purificación y sin análisis.

15

### **Ejemplo 40A**

2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



- 20 Se disolvieron 2-bromotiazol-5-carboxilato de metilo (1,82 g, 8,19 mmol) y *N*-metil-1-(piridin-2-il)metanamina (1 g, 8,19 mmol) en 50 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 3 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C

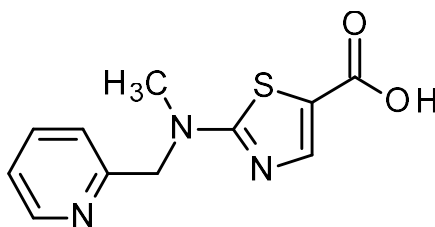
- durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Posteriormente se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm) y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10  $\mu$ m, 125 x 40 mm; longitud de onda 210 nm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 5 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; 0,05 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 879 mg (41 % del teórico, 0,33 mmol) del compuesto objetivo.
- 10 LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,22 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 264  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 3,21 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,78 (td, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,53 (d, 1H).

#### **Ejemplo 41A**

15

Ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico



- Se disolvió 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo (870 mg, 3,30 mmol) en 32 ml de metanol, se añadieron 16,5 ml de una solución de hidróxido de sodio de 1N (1,5 M, 6,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió completamente en agua y se ajustó a pH 3-4 con una solución de ácido clorhídrico de 1N. La solución resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa.
- 20

Método:

- 25 Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: Ácido fórmico al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud

de onda: 200-400 nm, inyección en 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 55 ml; eluyente B (0 ml a 15 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

- 5 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 550 mg (2,21 mmol, 67 % del teórico) del compuesto objetivo.

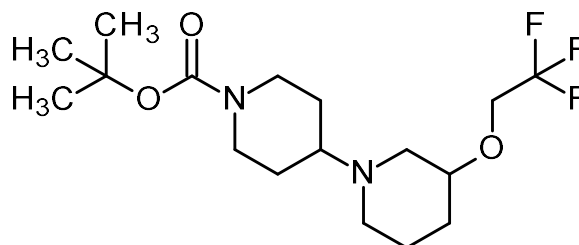
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,74$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 250$   $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 3,20 (s, 3H), 4,84 (s, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H), 8,53 (d, 1H).

10

### Ejemplo 42A

3-(2,2,2-trifluoroetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (*racémico*)



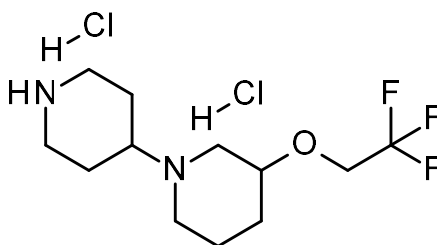
- 15 El 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,51 mmol) y la 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piperidina (*racémica*) (460 mg, 2,51 mmol) formaron una carga inicial en 15 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (215  $\mu$ l, 3,76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (658 mg, 3,01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó
- 20 con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Posteriormente se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm) y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: Sistema LC/MS Waters Prep, LC-MS:  $t_R = 2,03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 366$   $[M]^+$ . columna: XBridge C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C:
- 25 amoníaco al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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; eluyente B (31 ml a 55 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y

eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D (5 ml/min cada uno) durante todo el tiempo de ejecución. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Se obtuvieron 450 mg (1,23 mmol, 49 % del teórico) del compuesto objetivo y se convirtieron sin análisis adicional.

5

### **Ejemplo 43A**

Diclorhidrato de 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,4'-bipiperidina (*racémico*)

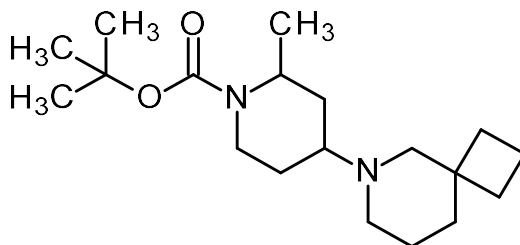


- 10 A una solución de 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (*racémico*) (446 mg, 1,22 mmol) en 20 ml de diclorometano se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,5 ml, 4,0 M, 6,09 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se obtuvieron 399 mg del compuesto objetivo. El compuesto objetivo se convirtió aún más sin purificación y sin análisis.

15

### **Ejemplo 44A**

4-(6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros)



20

El 2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (*racémico*) (100 mg, 0,47 mmol) y el clorhidrato de 6-azaespiro[3,5]nonano (1:1) (83 mg, 0,52 mmol) formaron una carga inicial en 2 ml

de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (40  $\mu$ l, 0,70 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (119 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Posteriormente se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm) y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

#### Método:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en columna (inyección completa); perfil de gradiente: eluyente A (0 a 2 min): 23 ml; eluyente B (0 a 2 min): 47 ml; eluyente A (2 a 10 min): de 23 ml a 0 ml; eluyente B (47 ml a 70 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

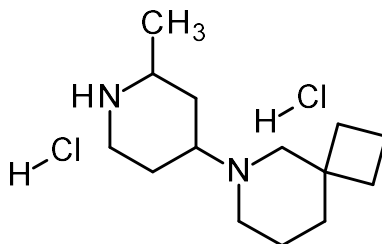
Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 54 mg (0,16 mmol, 35 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 3): Diastereómero 1:  $t_R$  = 2,39 min (23,2 %); MS (ESIpos):  $m/z$  = 323  $[M+H]^+$ ; Diastereómero 2:  $t_R$  = 2,42 min (76,8 %); MS (ESIpos):  $m/z$  = 323  $[M+H]^+$ .

20

#### Ejemplo 45A

Diclorhidrato de 6-(2-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro[3.5]nonano (mezcla de diastereómeros)

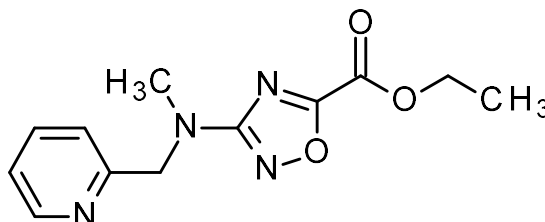


A una solución de 4-(6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereoisómeros) (53 mg, 0,16 mmol) en 2 ml de diclorometano se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml, 4,0 M, 4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se obtuvieron 61 mg del compuesto objetivo. El compuesto objetivo se convirtió aún más sin purificación y sin análisis.

5 **Ejemplo 46A**

3-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo

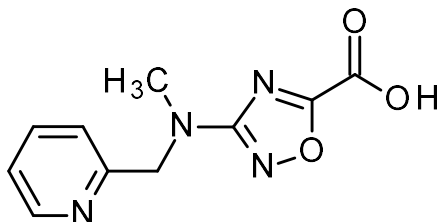


Se disolvió *N*-metil-1-(piridin-2-il)metanamina (276 mg, 2,26 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, seguido de la adición de 0,79 ml de *N,N*-diisopropiletilamina y 3-bromo-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,26 mmol). Después de esto, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10  $\mu$ m, 125 x 40 mm; longitud de onda 210 nm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 5 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; 0,05 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 181 mg (30 % del teórico, 0,69 mmol) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,22 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 263  $[M+H]^+$ .

20 **Ejemplo 47A**

Ácido 3-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico



Se disolvió 3-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (180 mg, 0,69 mmol) en 7 ml de metanol, se añadieron 3,4 ml de una solución de hidróxido de sodio de 1*N* (1,0 M, 3,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió completamente en agua y se ajustó a pH 3-4 con una solución de ácido clorhídrico de 1*N*. La solución resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

#### Método:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 55 ml y eluyente B de 15 ml a 70 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

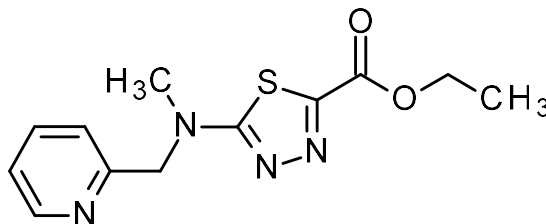
Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 116 mg (0,49 mmol, 72 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 3):  $t_R$  = 0,33 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 235  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2,96 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,72-7,80 (m, 1H), 8,50-8,56 (m, 1H).

#### Ejemplo 48A

5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo

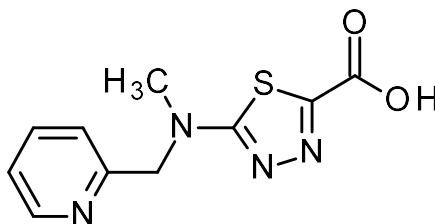


Se disolvió *N*-metil-1-(piridin-2-il)metanamina (258 mg, 2,11 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, seguido de la adición de 0,74 ml (4,22 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,11 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante cuatro horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm, 125 x 40 mm; longitud de onda 210 nm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 5 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; 0,05 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 539 mg (92 % del teórico, 1,94 mmol) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,17$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 279$   $[M+H]^+$ .

#### **Ejemplo 49A**

15 Ácido 5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico



Se disolvió 5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (535 mg, 1,92 mmol) en 20 ml de metanol, se añadieron 9,6 ml de una solución de hidróxido de sodio de 1*N* (1,0 M, 9,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió completamente en agua y se ajustó a pH 3-4 con una solución de ácido clorhídrico de 1*N*. La solución resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

Método:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 55 ml y eluyente B de 15 ml a 70 ml, 10 a 12 min 0 ml eluyente A y 70 ml eluyente B. Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 450 mg (1,80 mmol, 94 % del teórico) del compuesto objetivo.

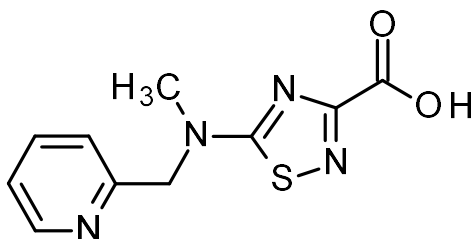
10 LC-MS (Método 3):  $t_R$  = 0,32 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 251  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 3,18 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

### Ejemplo 50A

15

Ácido 5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-carboxílico



Se disolvieron 5-bromo-1,2,4-tiadiazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,24 mmol) y *N*-metil-1-(piridin-2-il)metanamina (274 mg, 2,24 mmol) en 15 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 1,2 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. Posteriormente, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Posteriormente se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm) y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10  $\mu$ m, 125 x 40 mm; longitud de onda 210 nm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 5 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100

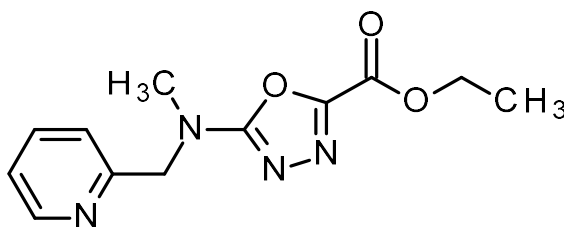
ml/min; 0,05 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó bajo alto vacío. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de metanol, se añadieron 9,6 ml de una solución de hidróxido de sodio de 1*N* (1,0 M, 9,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió completamente en agua y se ajustó a pH 3-4 con una solución de ácido clorhídrico de 1*N*. La solución resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se agitó repetidamente con metanol y se filtró. El filtrado resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida. Esto dio 490 mg (1,82 mmol, 81 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,45$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 251$   $[M+H]^+$ .

10

### Ejemplo 51A

5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo



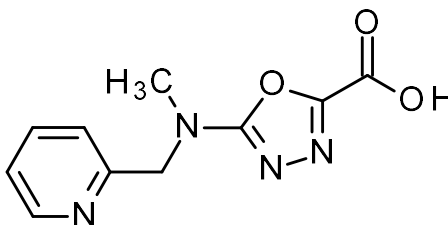
15 Se disolvió *N*-metil-1-(piridin-2-il)metanamina (276 mg, 2,26 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, seguido de la adición de 1,18 ml (6,79 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,26 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10  $\mu$ m, 125 x 40 mm; longitud de onda 210 nm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 5 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; 0,05 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 324 mg (55 % del teórico, 1,24 mmol) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 4):  $t_R = 1,09$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 263$   $[M+H]^+$ .

25

**Ejemplo 52A**

Ácido 5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico



- 5 Se disolvió 5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (320 mg, 1,22 mmol) en 20 ml de metanol, se añadieron 6,1 ml de una solución de hidróxido de sodio de 1N (1,0 M, 6,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió completamente en agua y se ajustó a pH 3 con una solución de ácido clorhídrico de 1N. La solución resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa.
- 10

Método:

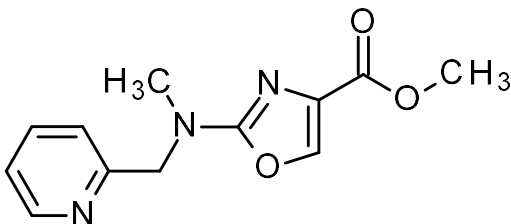
(columna: Chromatorex C18 10  $\mu$ m, 125 x 40 mm; longitud de onda 210 nm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 5 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; 0,05 % de ácido fórmico).

- 15 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. Esto dio 412 mg (0,88 mmol, 72 % del teórico, pureza: 50 %) del compuesto objetivo. El producto se convirtió aún más sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,25 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 235  $[M+H]^+$ .

20 **Ejemplo 53A**

2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo



Se disolvió *N*-metil-1-(piridin-2-il)metanamina (297 mg, 2,43 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, seguido de la adición de 1,27 ml (7,28 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 2-bromo-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (500 mg, 2,43 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10  $\mu$ m, 125 x 40 mm; longitud de onda 210 nm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 5 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; 0,05 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó bajo alto vacío. Esto dio 264 mg (43 % del teórico, 1,05 mmol; contenido: 98,8 %) del compuesto objetivo.

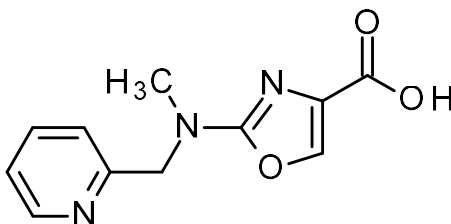
LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,90 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 248  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 3,07 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,78 (td, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,52 (d, 1H).

15

### **Ejemplo 54A**

Ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxílico



Se disolvió 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (260 mg, 1,05 mmol) en 20 ml de metanol, se añadieron 6,3 ml de una solución de hidróxido de sodio de 1N (1,0 M, 5,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió completamente en agua y se ajustó a pH 3-

4 con una solución de ácido clorhídrico de 1*N*. La solución resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

Método:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, 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 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 55 ml; eluyente B (0 ml a 15 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

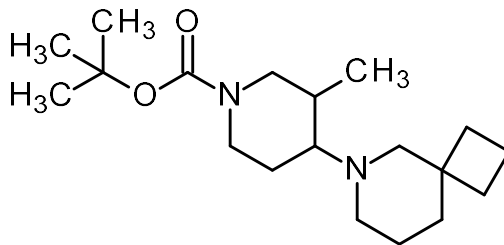
Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. Esto dio 156 mg (0,67 mmol, 64 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,60$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 234$   $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 3,02 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,78 (td, 1H), 8,52 (d, 1H).

### Ejemplo 55A

4-(6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros)



Una carga inicial de 3-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*racémico*) (100 mg, 0,47 mmol), clorhidrato de 6-azaespiro[3,5]nonano (1:1) (83 mg, 0,52 mmol), tamiz molecular de 4 Å y 90 µl (0,52 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (40 µl, 0,70 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, se añadió

triacetoxiborohidruro de sodio (119 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Posteriormente se separó la fase orgánica y se filtró a través de un filtro hidrófobo (filtro plisado, MN 616 WA 1/4, D = 12,5 cm) y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

#### Método:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: amoníaco al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol. / 20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en columna (inyección completa); perfil de gradiente: eluyente A (0 a 2 min): 23 ml; eluyente B (0 a 2 min): 47 ml; eluyente A (2 a 10 min): de 23 ml a 0 ml; eluyente B (47 ml a 70 ml); eluyente A (10 a 12 min): 0 ml y eluyente B (70 ml). Tasa de flujo constante del eluyente C y el eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

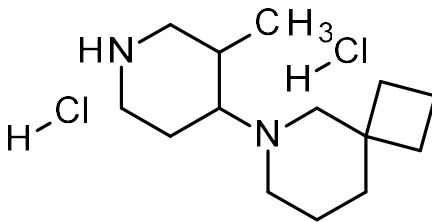
Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto dio 44 mg (0,14 mmol, 29 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 3):  $t_R$  = 2,54 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 323  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 56A

20

Diclorhidrato 6-(2-metilpiperidin-4-il)-6-azaspiro[3.5]nonano (mezcla de diastereómeros)



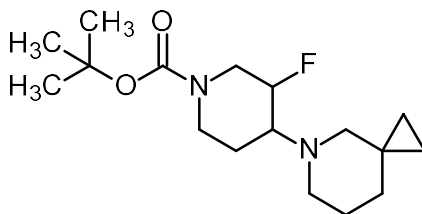
A una solución de 4-(6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros) (44 mg, 0,14 mmol) en 2 ml de diclorometano, se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml, 4,0 M, 4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 55 mg del compuesto objetivo. El compuesto objetivo se convirtió sin purificación ni análisis.

### Ejemplo 57A

5

4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*racémico*)



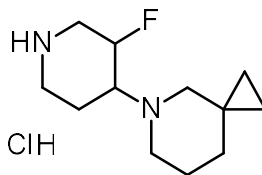
3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*racémico*) (552 mg, 2,54 mmol), clorhidrato de 5-azaespiro[2.5]octano (750 mg, 5,08 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (880  $\mu$ l, 5,1 mmol) formaron una carga inicial en 25 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (220  $\mu$ l, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (646 mg, 3,05 mmol) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex, C18 5  $\mu$ m, 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 (7 ml a 31 ml), eluyente A (10 a 12 min) 0 ml y eluyente B 70 ml. Tasa de flujo constante de los eluyentes C y D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto proporcionó 477 mg (100 % de pureza, 60 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,89 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 313  $[M+H]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0,245 (1,80), 0,027 (1,52), 0,999 (0,70), 1,015 (0,67), 1,133 (16,00), 1,328 (0,73), 1,337 (1,03), 1,349 (0,84), 2,086 (1,04), 2,104 (0,83), 2,249 (1,77), 2,254 (3,47), 2,258 (4,67), 2,263 (3,38), 2,267 (1,58), 2,298 (11,37), 2,358 (0,70), 2,371 (0,90), 2,384 (0,60), 2,925 (10,12), 5,507 (1,83), 7,917 (1,62).

**Ejemplo 58A**

Clorhidrato de 5-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-azaespiro[2.5]octano (1:1) (*racémico*)



5

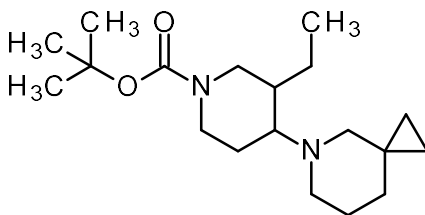
A una solución de 4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (*racémico*) (477 mg, 1,53 mmol) en 15 ml de diclorometano, se le añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,9 ml, 4,0 M, 7,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó al vacío. Esto proporcionó 378 mg (100 % del rendimiento teórico) del compuesto objetivo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0,463 (8,13), 0,481 (3,22), 0,501 (2,51), 0,525 (2,64), 0,539 (2,24), 0,550 (1,97), 0,627 (1,69), 0,654 (1,89), 0,678 (1,55), 0,985 (1,58), 1,017 (1,40), 1,067 (1,12), 1,100 (1,21), 1,754 (0,69), 1,784 (1,27), 1,820 (2,50), 1,852 (4,13), 1,883 (2,34), 1,983 (1,00), 2,019 (1,17), 2,046 (1,36), 2,077 (1,09), 2,124 (1,24), 2,159 (1,83), 2,191 (1,51), 2,214 (0,64), 2,288 (1,61), 2,319 (2,18), 2,350 (0,96), 2,722 (1,84), 2,751 (3,27), 2,780 (1,63), 2,991 (1,88), 3,022 (1,87), 3,049 (1,30), 3,074 (1,31), 3,103 (1,64), 3,128 (1,53), 3,166 (16,00), 3,219 (1,08), 3,345 (4,01), 3,385 (5,35), 3,501 (1,34), 3,568 (9,70), 3,622 (1,71), 3,655 (3,08), 3,681 (1,86), 3,700 (0,84), 3,714 (0,92), 3,725 (0,87), 3,754 (0,75), 3,806 (1,15), 3,866 (0,69), 3,897 (0,55), 5,613 (1,60), 5,644 (1,31), 5,732 (1,63), 5,760 (3,24), 9,099 (1,20), 10,127 (1,66), 10,747 (1,03), 10,939 (0,87).

20

**Ejemplo 59A**

4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*racémico*)



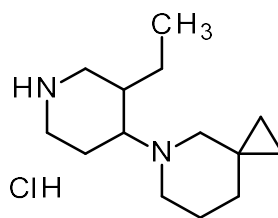
- 3-etil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (racémico) (577 mg, 2,54 mmol), clorhidrato de 5-azaespiro[2.5]octano (750 mg, 5,08 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (880  $\mu$ l, 5,1 mmol) formaron una carga inicial en 25 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (220  $\mu$ l, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se
- 5 añadió triacetoxiborohidruro de sodio (646 mg, 3,05 mmol) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex,
- 10 C18 5  $\mu$ m, 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 (7 ml a 31 ml), eluyente A (10 a 12 min) 0 ml y eluyente B 70
- 15 ml. Tasa de flujo constante de los eluyentes C y D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto proporcionó 226 mg (100 % de pureza, 28 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,06 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 323  $[M+H]^+$

- RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,263 (1,70), 0,276 (0,48), 0,869 (0,40), 0,887 (0,76),
- 20 0,905 (0,54), 1,380 (16,00), 1,587 (0,46), 1,601 (0,62), 1,615 (0,42), 2,151 (0,73), 2,177 (0,66), 3,169 (6,53), 5,753 (0,62), 8,165 (2,91).

### Ejemplo 60A

- 25 Clorhidrato de 5-(3-etilpiperidina-4-il)-5-azaespiro[2.5]octano (1:1) (*racémico*)



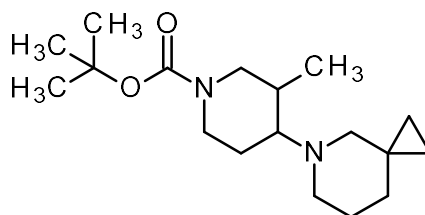
A una solución de 4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-etilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (*racémico*) (226 mg, 701  $\mu$ mol) en 7 ml de diclorometano, se le añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (880  $\mu$ l, 4,0 M, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La

mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó al vacío. Esto proporcionó 202 mg (111 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0,475 (0,61), 0,486 (0,53), 0,495 (0,65), 0,525 (0,43), 0,892 (0,66), 0,910 (1,50), 0,928 (1,01), 0,941 (1,21), 0,959 (0,57), 1,800 (0,47), 1,879 (0,42), 2,183 (0,51), 2,838 (0,40), 2,867 (0,47), 3,071 (0,57), 3,399 (0,67), 3,568 (16,00), 5,757 (2,20), 8,145 (0,86).

### Ejemplo 61A

10 4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*racémico*)



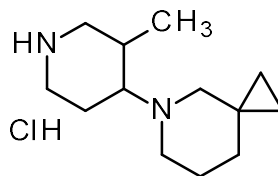
3-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*racémico*) (542 mg, 2,54 mmol), clorhidrato de 5-azaespiro[2.5]octano (750 mg, 5,08 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (880 µl, 5,1 mmol) formaron una carga inicial en 25 ml de diclorometano. Posteriormente, se añadió ácido acético concentrado (220 µl, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (646 mg, 3,05 mmol) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El desecante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, 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 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 (7 ml a 31 ml), eluyente A (10 a 12 min) 0 ml y eluyente B 70 ml. Tasa de flujo constante de los eluyentes C y D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Esto proporcionó 186 mg (100 % de pureza, 24 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1): t<sub>R</sub> = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 309 [M+H]<sup>+</sup>

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,268 (1,65), 0,281 (0,64), 0,290 (0,72), 0,305 (0,51), 0,759 (1,44), 0,777 (1,47), 1,380 (16,00), 1,592 (0,49), 1,607 (0,66), 1,620 (0,43), 2,203 (1,77), 3,169 (0,48), 5,754 (0,98), 8,174 (1,37).

## 5 Ejemplo 62A

Clorhidrato de 5-(3-metilpiperidin-4-il)-5-azaspiro[2.5]octano (1:1) (*racémico*)

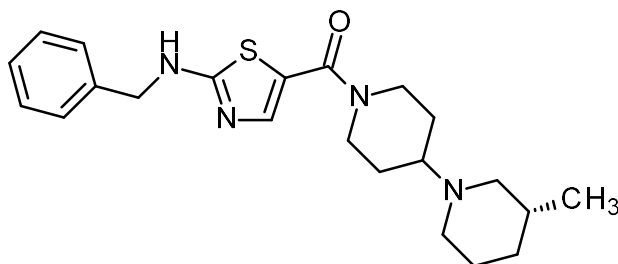


A una solución de 4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*racémico*) (186 mg, 603  $\mu\text{mol}$ ) en 6 ml de diclorometano, se le añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (750  $\mu\text{l}$ , 4,0 M, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó al vacío. Esto proporcionó 125 mg (85 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,435 (1,48), 0,446 (1,99), 0,462 (2,12), 0,471 (2,80), 0,508 (2,02), 0,520 (1,62), 0,528 (1,53), 0,541 (2,04), 0,551 (1,95), 0,578 (1,29), 0,584 (1,46), 0,596 (1,30), 0,607 (0,80), 0,639 (0,57), 0,651 (0,75), 0,663 (0,88), 0,674 (0,61), 1,029 (1,07), 1,062 (1,20), 1,126 (8,26), 1,144 (8,50), 1,205 (5,77), 1,222 (6,06), 1,632 (0,61), 1,649 (0,61), 1,665 (0,55), 1,768 (0,67), 1,800 (1,62), 1,823 (1,44), 1,858 (1,65), 1,874 (1,70), 1,962 (0,76), 1,995 (1,27), 2,025 (0,98), 2,043 (1,05), 2,055 (0,94), 2,077 (0,96), 2,087 (0,90), 2,133 (0,80), 2,178 (1,40), 2,212 (0,75), 2,584 (0,72), 2,734 (1,31), 2,766 (1,50), 2,809 (1,29), 2,837 (1,88), 2,860 (1,36), 2,955 (0,58), 2,988 (1,56), 3,006 (1,45), 3,021 (1,62), 3,037 (1,89), 3,072 (1,23), 3,089 (1,36), 3,121 (0,53), 3,151 (1,18), 3,167 (16,00), 3,206 (3,19), 3,239 (1,78), 3,287 (1,53), 3,319 (1,42), 3,380 (1,33), 3,490 (1,45), 3,553 (0,73), 3,568 (1,75), 3,626 (1,05), 3,655 (1,64), 3,681 (0,47), 3,700 (0,44), 8,742 (0,87), 9,669 (1,70), 9,956 (0,48).

**Ejemplos de trabajo:****Ejemplo 1**

- 5 [2-(bencilamino)-1,3-tiazol-5-il][(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



- Se disolvieron 37 mg (0,10 mmol) de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona y 21,3 mg (0,2 mmol) de bencilamina en 0,8 ml de 1-metil-2-pirrolidona en un vial de vidrio Zinsser, y se añadieron 50 µl de N,N-diisopropiletilamina. A continuación, el vial se colocó en un bloque metálico Zinsser, se selló con una lámina de sellado y se agitó a 140 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la solución se filtró y el filtrado se separó en sus componentes por HPLC preparativa:

- Instrumento de HPLC: Knauer/Labomatik (columna Chromatorex C18, 10 µm, 25\*3cm, eluyente A: agua + TFA al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo con gradiente; tasa de flujo: 75 ml/min; Detección UV: DAD; 210 nm).

- Las fracciones combinadas se liofilizaron y luego se resuspendieron en acetato de etilo y se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se separó, se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio y se secó a alto vacío.

- De esta manera, se obtuvieron 20,9 mg (53 % del teórico, 100 % de pureza) del compuesto del título.

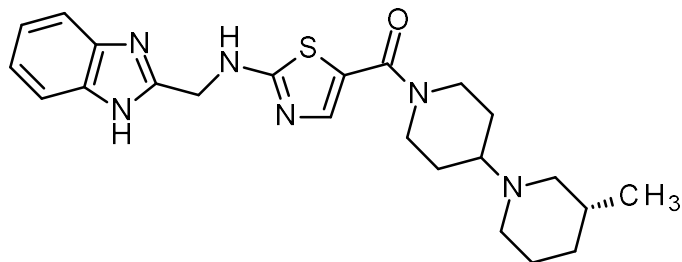
LC-MS (Método 2):  $t_R$  = 0,58 min;  $m/z$  = 399 (M+H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ 8,57 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 4,27 (d, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,05 (t, 1H), 1,74 (d, 3H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,42 – 1,31 (m, 3H), 0,82 (d, 4H).

**Ejemplo 2**

{2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona

5



Se disolvieron 37 mg (0,10 mmol) de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y 29,4 mg (0,2 mmol) de 1-(1H-benzimidazol-2-il)metanamina en 0,8 ml de 1-metil-2-pirrolidona en un vial de vidrio Zinsser, y se añadieron 50 µl de *N,N*-diisopropiletilamina.

- 10 Posteriormente, el vial se colocó en un bloque metálico Zinsser, se selló con una lámina de sellado y se agitó a 140 °C durante la noche. Tras enfriar a TA, la solución se filtró y el filtrado se separó en sus componentes por LC-MS preparativa de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

Métodos de LC-MS preparativa:

- Instrumento de MS: Waters; Instrumento de HPLC: Waters; Columna Waters X-Bridge C18, 19 mm  
 15 x 50 mm, 5 µm, eluyente A: agua + amoníaco al 0,375 %, eluyente B: acetonitrilo (ULC) amoníaco al 0,375 %, con gradiente; tasa de flujo: 40 ml/min; Detección UV: DAD; 210-400 nm,

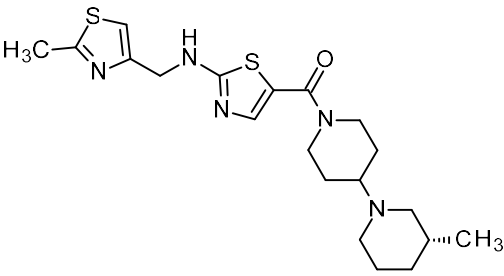
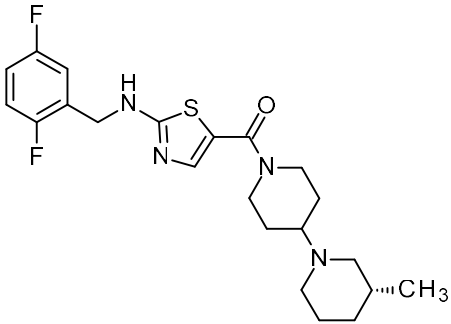
o bien:

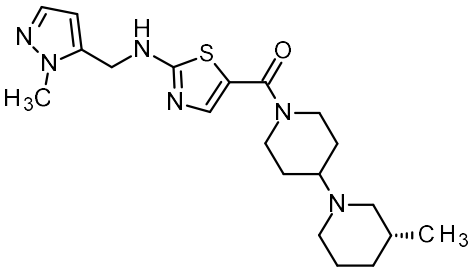
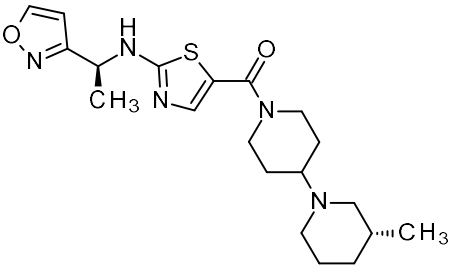
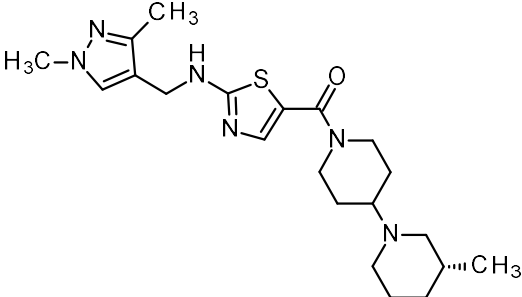
- Instrumento de MS: Waters; Instrumento de HPLC: Waters (columna: Phenomenex Luna 5µ C18(2)  
 20 100A, AXIA Tech. 50 x 21,2 mm), eluyente A: agua + 0,0375 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,0375 % de ácido fórmico, con gradiente; tasa de flujo: 40 ml/min; Detección UV: DAD; 210-400 nm.

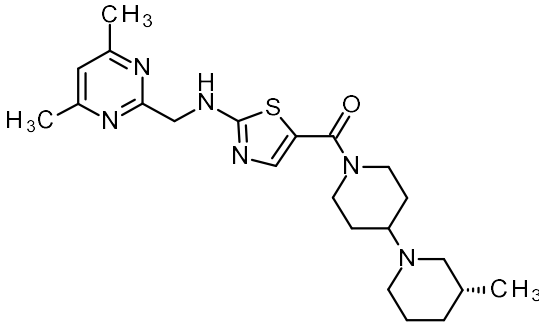
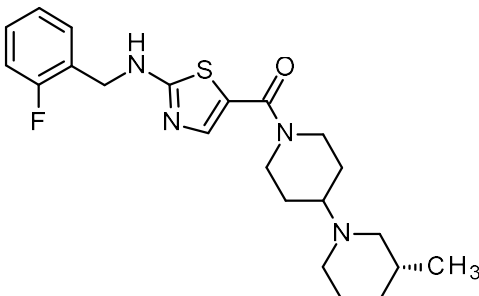
De esta manera, se obtuvieron 15,1 mg (33 % del teórico, 96 % de pureza) del compuesto del título.

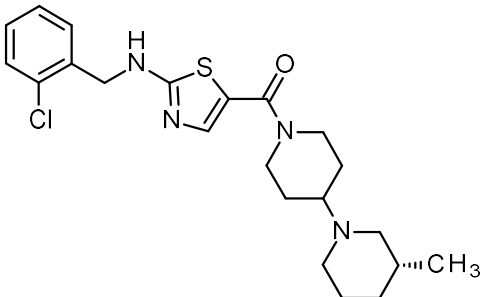
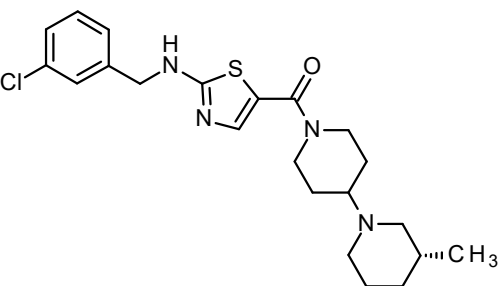
- 25 LC-MS (Método 6):  $t_R$  = 0,59 min;  $m/z$  = 437 (M-H)<sup>+</sup>.

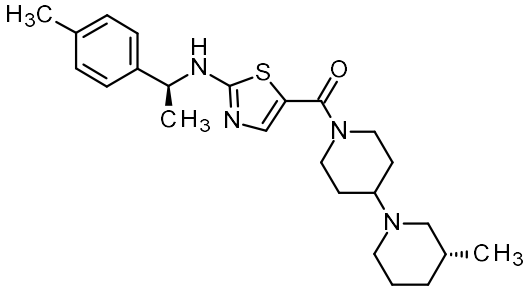
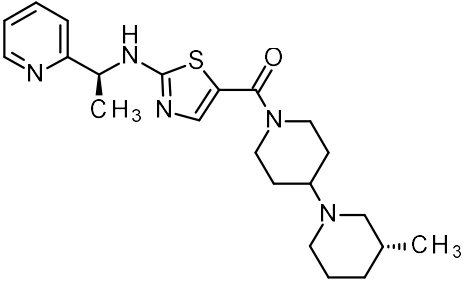
Mediante síntesis paralela de manera análoga al Ejemplo 1, se prepararon los siguientes compuestos partiendo de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona y la amina correspondiente o su sal:

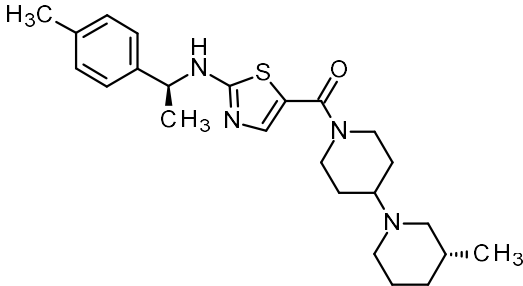
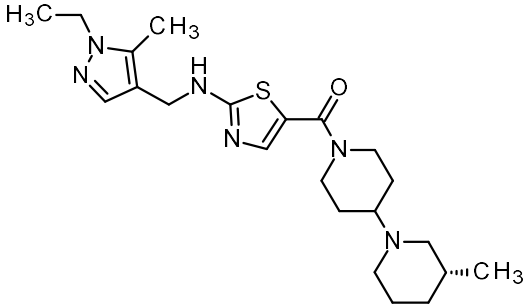
| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                               | LC-MS (Método 6)                                     |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 3       | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona</p>  <p>(5 % del teórico; 100 % de pureza)</p> | $t_R = 0,65 \text{ min; } m/z = 420 \text{ (M+H)}^+$ |
| 4       | <p>{2-[(2,5-difluorobencil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona</p>  <p>(35 % del teórico; 100 % de pureza)</p>          | $t_R = 0,78 \text{ min; } m/z = 435 \text{ (M+H)}^+$ |

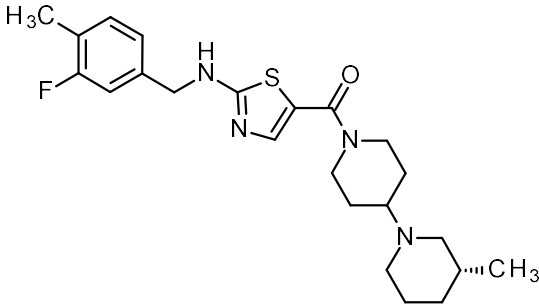
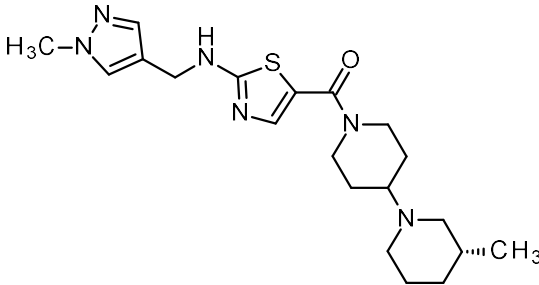
| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                                              | LC-MS (Método 6)                                       |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 5       | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{{[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)metil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)metanona</p>  <p>(38 % del teórico; 100 % de pureza)</p>      | $t_R = 0,67 \text{ min}$ ; $m/z = 403 \text{ (M+H)}^+$ |
| 6       | <p>rel-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{{[(1<i>S</i>)-1-(1,2-oxazol-3-il)etil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)metanona</p>  <p>(20 % del teórico; 100 % de pureza)</p>  | $t_R = 0,68 \text{ min}$ ; $m/z = 404 \text{ (M+H)}^+$ |
| 7       | <p>(2-{{[(1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)metil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona</p>  <p>(15 % del teórico; 100 % de pureza)</p> | $t_R = 0,68 \text{ min}$ ; $m/z = 417 \text{ (M+H)}^+$ |

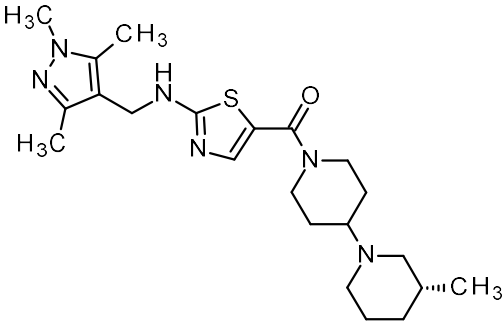
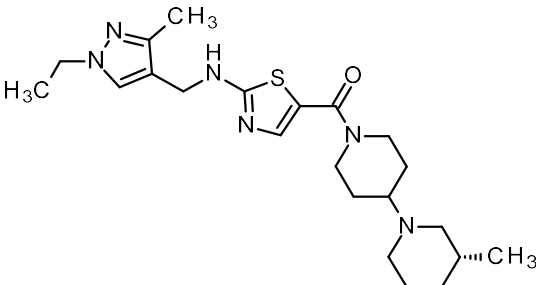
| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                                   | LC-MS (Método 6)                                                             |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 8       | <p>(2-{[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona</p>  <p>(30 % del teórico; 100 % de pureza)</p> | <p><math>t_R = 0,69</math> min; <math>m/z = 429</math> (M+H)<sup>+</sup></p> |
| 9       | <p>{2-[(2-fluorobencil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona</p>  <p>(33 % del teórico; 100 % de pureza)</p>                  | <p><math>t_R = 0,76</math> min; <math>m/z = 417</math> (M+H)<sup>+</sup></p> |

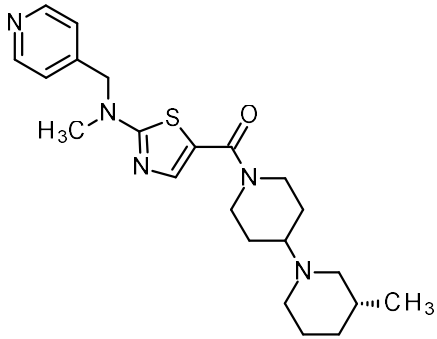
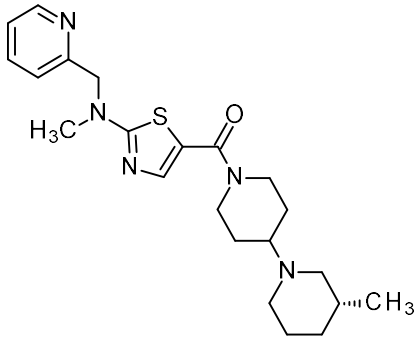
| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                   | LC-MS (Método 6)                                       |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 10      | <p>{2-[(2-clorobencil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona</p>  <p>(7 % del teórico; 100 % de pureza)</p>      | $t_R = 0,79 \text{ min}$ ; $m/z = 433 \text{ (M+H)}^+$ |
| 11      | <p>N-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida</p>  <p>(37 % del teórico; 99 % de pureza)</p> | $t_R = 0,75 \text{ min}$ ; $m/z = 433 \text{ (M+H)}^+$ |

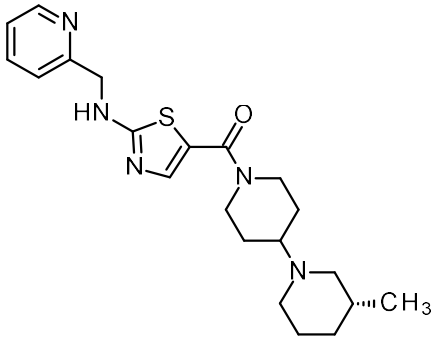
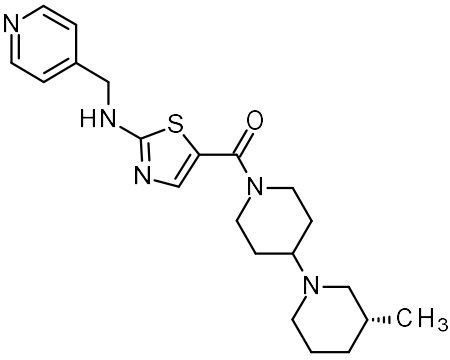
| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                                    | LC-MS (Método 6)                                     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 12      | <p>[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-<br/>{[(1S)-1-(4-metilfenil)etil]amino}-1,3-tiazol-<br/>5-il)metanona</p>  <p>(26 % del teórico; 100 % de pureza)</p>       | $t_R = 0,80 \text{ min; } m/z = 427 \text{ (M+H)}^+$ |
| 13      | <p>rel-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-<br/>{[(1S)-1-(piridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-<br/>5-il)metanona</p>  <p>(36 % del teórico; 100 % de pureza)</p> | $t_R = 0,64 \text{ min; } m/z = 414 \text{ (M+H)}^+$ |

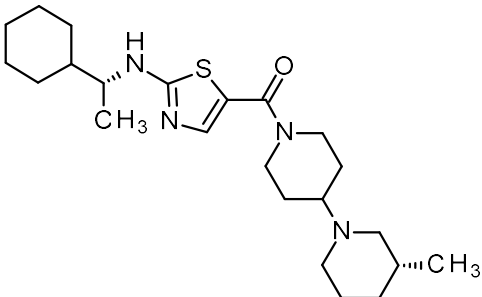
| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                                                          | LC-MS (Método 6)                                                             |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 14      | <p>rel-[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-<br/>{[(1<i>R</i>)-1-(4-metilfenil)etil]amino}-1,3-tiazol-<br/>5-il)metanona</p>  <p>(38 % del teórico; 100 % de pureza)</p>           | <p><math>t_R = 0,81</math> min; <math>m/z = 427</math> (M+H)<sup>+</sup></p> |
| 15      | <p>(2-{[(1-etil-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-<br/>il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-<br/>metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona</p>  <p>(24 % del teórico; 100 % de pureza)</p> | <p><math>t_R = 0,70</math> min; <math>m/z = 431</math> (M+H)<sup>+</sup></p> |

| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                                         | LC-MS (Método 6)                                       |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 16      | <p>{2-[(3-fluoro-4-metilbencil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona</p>  <p>(46 % del teórico; 100 % de pureza)</p>                 | $t_R = 0,81 \text{ min}$ ; $m/z = 431 \text{ (M+H)}^+$ |
| 17      | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)metil]amino)-1,3-tiazol-5-il)metanona</p>  <p>(33 % del teórico; 100 % de pureza)</p> | $t_R = 0,67 \text{ min}$ ; $m/z = 403 \text{ (M+H)}^+$ |

| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                                                                                                               | LC-MS (Método 6)                                                                                     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18      | <p data-bbox="500 331 982 468">[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-<br/>{[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-<br/>il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona</p>  <p data-bbox="537 856 928 888">(36 % del teórico; 100 % de pureza)</p>       | <p data-bbox="1027 331 1406 363"><math>t_R = 0,69 \text{ min; } m/z = 431 \text{ (M+H)}^+</math></p> |
| 19      | <p data-bbox="500 919 982 1056">(2-{[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-<br/>il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-<br/>metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona</p>  <p data-bbox="537 1409 928 1440">(30 % del teórico; 100 % de pureza)</p> | <p data-bbox="1027 919 1406 951"><math>t_R = 0,70 \text{ min; } m/z = 431 \text{ (M+H)}^+</math></p> |

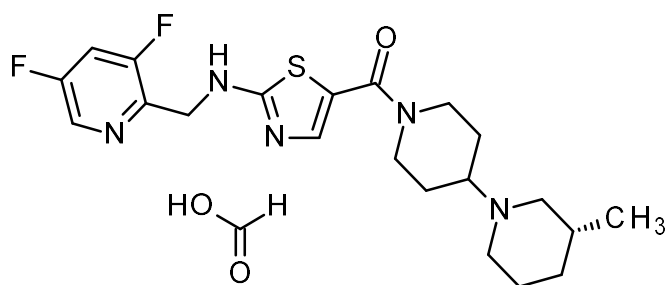
| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                                                                                       | LC-MS (Método 6)                                     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 20      | <p data-bbox="472 331 995 468">[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il] {2-[metil(piridin-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona</p>  <p data-bbox="537 877 928 909">(11 % del teórico; 100 % de pureza)</p>      | $t_R = 0,61 \text{ min; } m/z = 414 \text{ (M+H)}^+$ |
| 21      | <p data-bbox="472 940 995 1077">[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona</p>  <p data-bbox="537 1486 928 1518">(42 % del teórico; 100 % de pureza)</p> | $t_R = 0,68 \text{ min; } m/z = 414 \text{ (M+H)}^+$ |

| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                                                                                  | LC-MS (Método 6)                                                                                                 |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22      | <p data-bbox="495 331 974 468">[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il] {2-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona</p>  <p data-bbox="544 877 925 909">(22 % del teórico; 96 % de pureza)</p>       | <p data-bbox="1024 331 1409 363"><math>t_R = 0,59 \text{ min}</math>; <math>m/z = 400 \text{ (M+H)}^+</math></p> |
| 23      | <p data-bbox="495 940 974 1077">[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il] {2-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona</p>  <p data-bbox="535 1507 933 1539">(17 % del teórico; 100 % de pureza)</p> | <p data-bbox="1024 940 1409 972"><math>t_R = 0,57 \text{ min}</math>; <math>m/z = 400 \text{ (M+H)}^+</math></p> |

| Ejemplo | Denominación IUPAC/estructura<br>(rendimiento; pureza)                                                                                                                                                                                              | LC-MS (Método 6)                                     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 24      | <p>(2-{[(1<i>S</i>)-1-ciclohexiletil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona</p>  <p>(13 % del teórico; 100 % de pureza)</p> | $t_R = 0,78$ min; $m/z = 419$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> |

**Ejemplo 25**

Formiatos de (2-{[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (1:1)



Se suspendieron 100 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona y 88 mg (0,49 mmol) de clorhidrato de 1-(3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (1:1) en 2 ml de DMF en un vial de vidrio de 10 ml, y se añadieron 0,3 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. Luego, la mezcla de reacción se hizo reaccionar en un microondas CEM a 180 °C durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la solución, que se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con

agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo obtenido se purificó por HPLC preparativa. (Columna: Chromatorex C18 10 $\mu$  250x20mm, gradiente: A = agua + 0,5 % HCOOH, B = CH<sub>3</sub>CN, 0 min = 5 % B, 3 min = 5 % B purga inicial sin sustancia, luego inyección, 5 min = 5 % B, 25 min = 50 % B, 38 min = 50 % B, 38.1 min = 95 % B, 43 min = 95 % B, 43,01 min = 5 % B, 48,0 min = 5 % B, tasa de flujo 20 ml/min, longitud de onda = 210 nm.) Esto proporcionó 12 mg (0,02 mmol, 10 % del teórico) del compuesto objetivo.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,90 (d, 3H), 1,01-1,16 (m, 1H), 1,54-1,90 (m, 6H), 2,04 (br. d, 2H), 2,44-2,57 (m, 4H, parcialmente oculto por DMSO), 2,80-3,02 (m, 3H), 3,27-3,51 (m, 1H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 4,39 (br. d, 2H), 4,64 (br. d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,96 (ddd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,69 (t, 1H), 9,10 (br. s, 1H).

LC-MS (Método 2): t<sub>R</sub> = 0,57 min; m/z = 436 (M+H)<sup>+</sup>-(HCO<sub>2</sub>H).

Explorer Discorer SP (CEM)

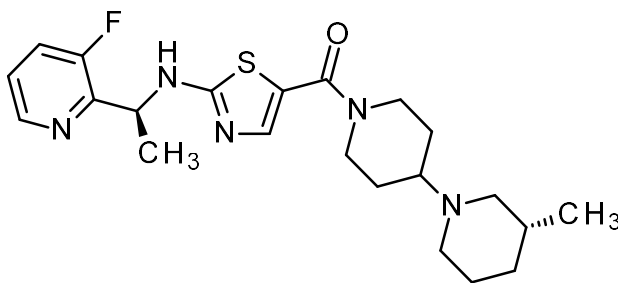
Dimensiones generales: 14,5"W x 17,2"D x 8,7"H (36,2 cm x 43,7 cm x 22,1 cm); peso: 30 lb;

Requisitos eléctricos: 90-264 VAC 50/60 Hz, 10 Amp @120 VAC, 5 Amps @ 220 VAC;

Frecuencia del magnetron 2450 MHz; Salida de potencia: 300 W; Presión: Monitor 0-35 Bar, Control 0-20 Bar; Temperatura: rango de control -90 °C a 300 °C; Agitación: Velocidad variable magnética *in situ*; Aplicador de microondas: Circular, monomodo autoajustable; Puerto Ethernet: 10 base T, 10 MB/s; Puerto serie: (2) RS-232, compatible con IBM PC de 9 pines.

## 20 Ejemplo 26

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



Se disolvieron 3 g (8,06 mmol) de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona y 3,434 g (16,12 mmol) de diclorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina en 60 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 7 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. Luego, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de separar la fase orgánica, la solución se filtró a través de un filtro hidrófobo y se concentró a sequedad a presión reducida. Se encontró epimerización parcial y, por lo tanto, el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa quiral.

1250 mg (0,89 mmol) de la mezcla de diastereómeros de (2-{[(1*S/R*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IG, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + (0,2 % de dietilamina)/*n*-heptano 70:30; tasa de flujo: 15 ml/min; Detección UV: 220 nm]. temperatura: 50 °C].

Esto proporcionó 977 mg (28 % del teórico, pureza > 99 %) del compuesto del título (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona y 138 mg del diastereómero (2-{[(1*R*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona.

Análisis de (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona:

$t_R = 7,39$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Chiralpak IG, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: *n*-heptano/etanol (dietilamina al +0,2 % ) 30:70; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 70 °C; Detección UV: 235 nm].

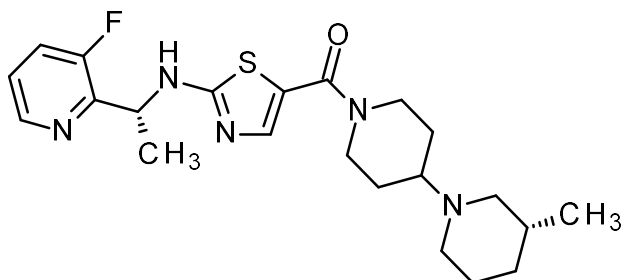
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,91$  min;  $m/z = 432$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,75-0,85 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,29-1,43 (m, 3H), 1,47 (d, 3H), 1,48-1,54 (m, 1H), 1,54-1,59 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,69-1,76 (m, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,43-2,51 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 5,26-5,32 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,39 (dt, 1H), 7,68 (td, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -42,79^\circ$  (c = 0,430, metanol).

**Ejemplo 27**

(2-{[(1*R*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



5

Rendimiento después de la separación y purificación (véase Ejemplo 26):

138 mg

Análisis de (2-{[(1*R*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona:

10  $t_R = 6,15$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Chiralpak IG, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol (dietilamina al +0,2 % ) 30:70; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 70 °C; Detección UV: 235 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,91$  min;  $m/z = 432$  (M+H)<sup>+</sup>.

15 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,75-0,85 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,29-1,43 (m, 3H), 1,47 (d, 3H), 1,48-1,54 (m, 1H), 1,54-1,59 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,69-1,76 (m, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,43-2,51 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 5,29 (br. s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,39 (dt, 1H), 7,68 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,57 (br. d, 1H).

**Método de preparación 2:**

20 Se disolvieron 120 mg (0,32 mmol) de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y 137 mg (0,64 mmol) de diclorhidrato de (1*R*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina en 2,4 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,28 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. Luego, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de

hidrogenocarbonato de sodio. Después de separar la fase orgánica, la solución se filtró a través de un filtro hidrófobo y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa.

Método:

- 5 Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex, C18 5  $\mu$ m, 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 55 ml, y eluyente
- 10 B, de 0 ml a 15 ml, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

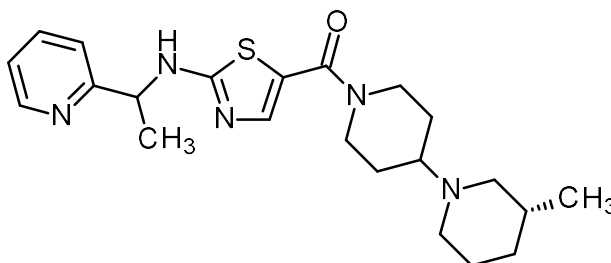
- Se aislaron 73 mg de una espuma amarilla. La espuma se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la fase orgánica se separó, luego se filtró a
- 15 través de un filtro hidrófobo y se concentró a sequedad a presión reducida. Esto proporcionó 71 mg (51 % del teórico, 0,16 mmol, pureza > 99 %) del compuesto del título como una espuma amarilla. LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,84 min;  $m/z$  = 432 (M+H)<sup>+</sup>.

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,74-0,87 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,27-1,42 (m, 3H), 1,42-1,66 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,67-1,78 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,42-2,53 (m,
- 20 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 5,24-5,34 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,39 (dt, 1H), 7,69 (ddd, 1H), 8,40 (dt, 1H), 8,61 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$  = +34,25° (c = 0,365, metanol).

### **Ejemplo 28 y Ejemplo 29**

- 25 [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



324 mg (0,78 mmol) de la mezcla de diastereómeros [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 13) se separaron en enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quirál [columna: Daicel Chiralpak OZ-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + (dietilamina al +0,2 %)/n-heptano 50:50; tasa de flujo: 25 ml/min; Detección UV: 220 nm). temperatura: 30 °C]:

Ejemplo 28 (diastereómero):

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 123 mg

10  $t_R = 3,41$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Chiraltek OZ-3, 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol + 0,2 % de dietilamina 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,68$  min;  $m/z = 412$  (M-H)<sup>+</sup>.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,74-0,91 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,21-1,67 (m, 10H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,68-1,83 (m, 3H), 2,06 (br. t, 1H), 2,69-2,80 (m, 2H), 2,88 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,83-4,93 (m, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -15,98^\circ$  (c = 0,290, metanol).

Ejemplo 29 (diastereómero 2):

20 [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 133 mg

$t_R = 4,39$  min; pureza química > 99 %; > 94 % ed

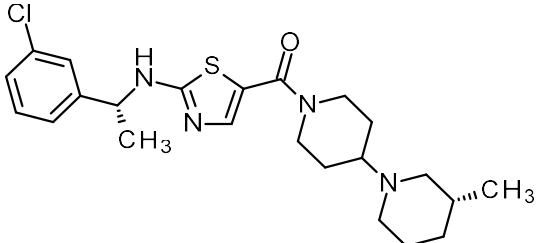
25 [Columna: Chiraltek OZ-3, 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol + 0,2 % de dietilamina 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; Detección UV: 220 nm].

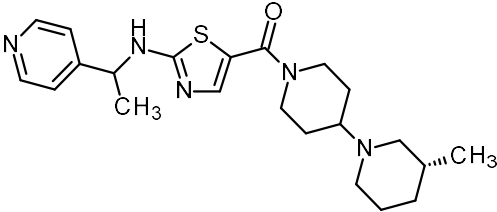
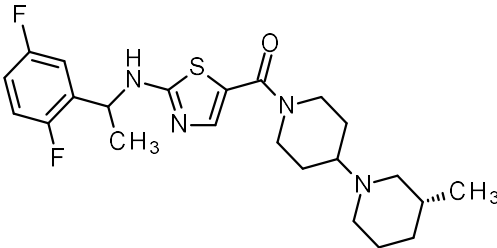
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,69$  min;  $m/z = 412$  (M-H)<sup>+</sup>.

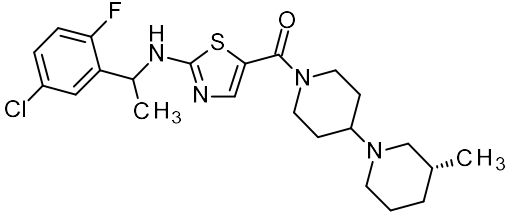
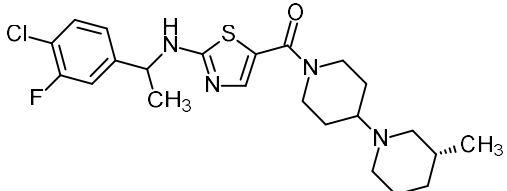
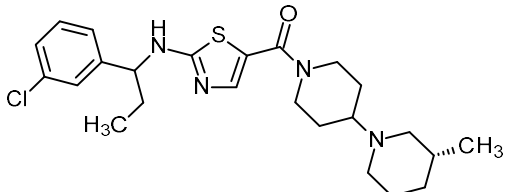
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,74-0,90 (m, 4H, dentro de 0,82 (d, 3H)), 1,21-1,67 (m, 10H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,74 (br. d, 3H), 2,01-2,14 (m, 1H), 2,69-2,81 (m, 2H), 2,88 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,88 (quin., 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

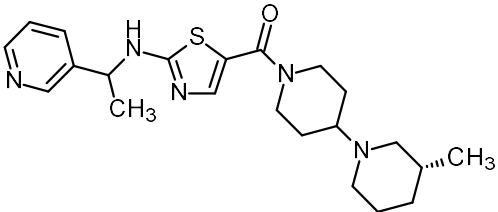
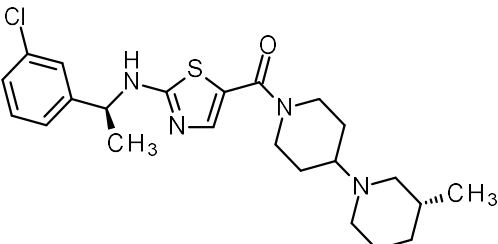
5  $[\alpha]_D^{20} = +14,85^\circ$  (c = 0,330, metanol).

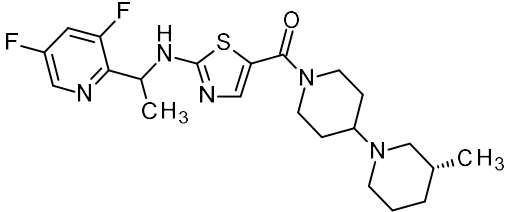
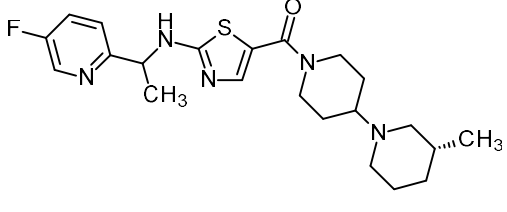
De manera análoga a los Ejemplos 1, 2 y 25 a 27, los siguientes compuestos de los Ejemplos 30 a 56 se prepararon a partir de los materiales de partida especificados respectivamente:

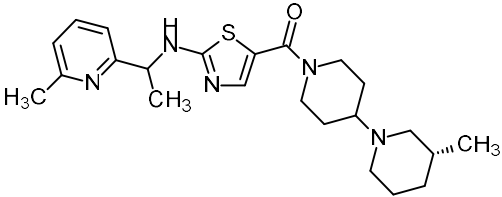
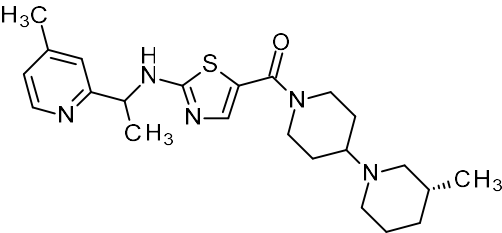
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30      | <p>(2-{[(1<i>R</i>)-1-(3-clorofenil)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona y (1<i>R</i>)-1-(3-clorofenil)etanamina</p> | <p>RMN <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta</math>/ppm): 0,76-0,86 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,29-1,41 (m, 3H), 1,44 (d, 3H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,54-1,59 (m, 1H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 3H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,88 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 4,76-4,83 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 8,58 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (Método 5):</p> <p><math>t_R = 1,90</math> min; <math>m/z = 447/449</math> (M+H)<math>^+</math>.</p> |

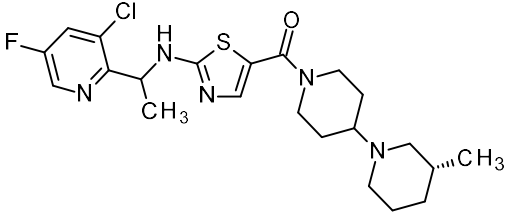
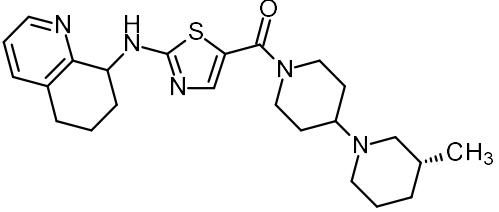
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Datos analíticos                                                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31      | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(piridin-4-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona<br/>(mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(piridin-4-il)etanamina</p>         | <p>LC-MS (Método 5):<br/><math>t_R = 1,40</math> min; <math>m/z = 414</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p> |
| 32      | <p>(2-{[1-(2,5-difluorofenil)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(2,5-difluorofenil)etanamina</p> | <p>LC-MS (Método 5):<br/><math>t_R = 1,81</math> min; <math>m/z = 449</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p> |

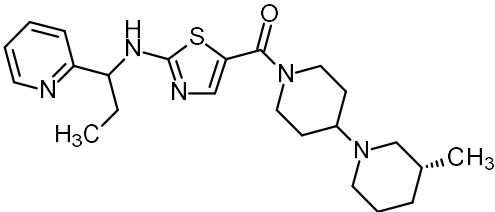
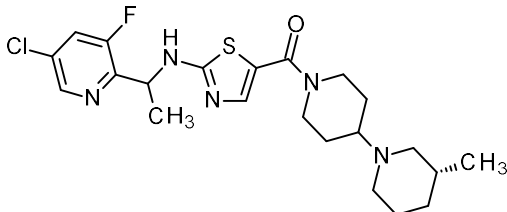
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Datos analíticos                                                                                           |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33      | <p>(2-{[1-(5-cloro-2-fluorofenil)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(5-cloro-2-fluorofenil)etanamina</p>   | <p>LC-MS (Método 5):</p> <p><math>t_R = 1,91</math> min; <math>m/z = 465/467</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 34      | <p>(2-{[1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanamina</p> | <p>LC-MS (Método 5):</p> <p><math>t_R = 1,92</math> min; <math>m/z = 465/467</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 35      | <p>(2-{[1-(3-clorofenil)propil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(3-clorofenil)propan-1-amina</p>            | <p>LC-MS (Método 5):</p> <p><math>t_R = 2,01</math> min; <math>m/z = 461/463</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

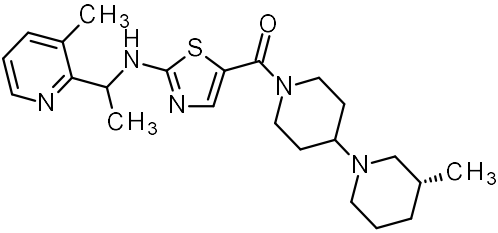
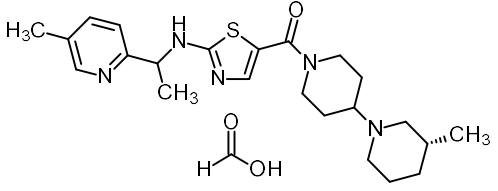
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36      | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(piridin-3-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona<br/>(mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(piridin-3-il)etanamina</p> | <p>LC-MS (Método 5):<br/><math>t_R = 1,43 \text{ min}</math>; <math>m/z = 414 (M+H)^+</math>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 37      | <p>(2-{[(1<i>S</i>)-1-(3-clorofenil)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona y (1<i>S</i>)-1-(3-clorofenil)etanamina</p>                  | <p>RMN <math>^1\text{H}</math> (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta/\text{ppm}</math>): 0,76-0,85 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,28-1,41 (m, 3H), 1,44 (d, 3H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,54-1,59 (m, 1H), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 3H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,88 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 4,76-4,83 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 8,58 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (Método 5):<br/><math>t_R = 1,91 \text{ min}</math>; <math>m/z = 447/449 (M+H)^+</math>.</p> |

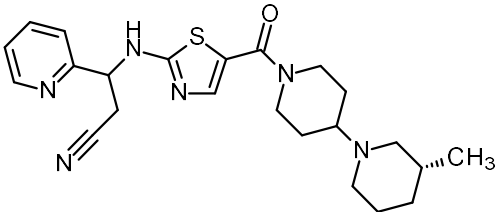
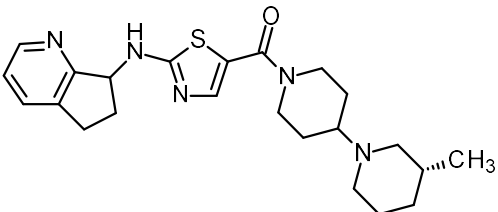
| Ejemplo          | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Datos analíticos                                                                                       |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>38</b></p> | <p>(2-{[1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y clorhidrato de <i>rac</i>-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etanamina (1:1)</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,90</math> min; <math>m/z = 450</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| <p><b>39</b></p> | <p>(2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina</p>                            | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,84</math> min; <math>m/z = 432</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

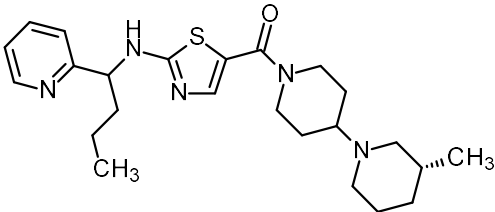
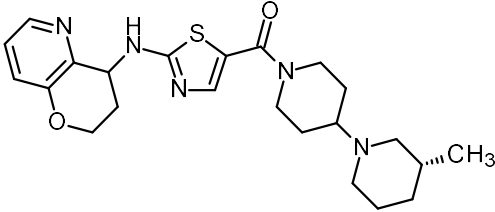
| Ejemplo          | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Datos analíticos                                                                                          |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>40</b></p> | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(6-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(6-metilpiridin-2-il)etanamina</p>                   | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,67</math> min; <math>m/z = 426</math> (M-H)<math>^+</math>.</p> |
| <p><b>41</b></p> | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(4-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y diclorhidrato de <i>rac</i>-1-(4-metilpiridin-2-il)etanamina</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,63</math> min; <math>m/z = 426</math> (M-H)<math>^+</math>.</p> |

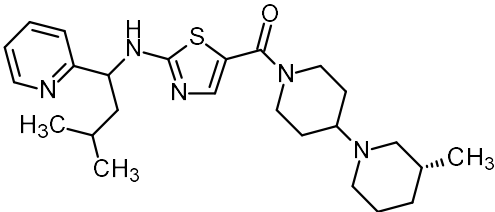
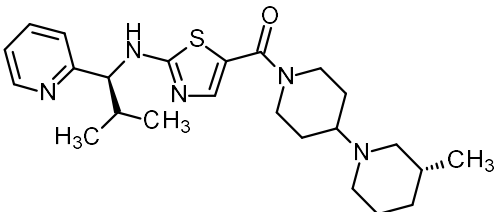
| Ejemplo          | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Datos analíticos                                                                                           |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>42</b></p> | <p>(2-{[1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y clorhidrato de <i>rac</i>-1-(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)etanamina (1:1)</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 1,04</math> min; <math>m/z = 466/468</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| <p><b>43</b></p> | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il][2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)-1,3-tiazol-5-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amina</p>                                  | <p>LC-MS (Método 2):</p> <p><math>t_R = 0,39</math> min; <math>m/z = 440</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p>     |

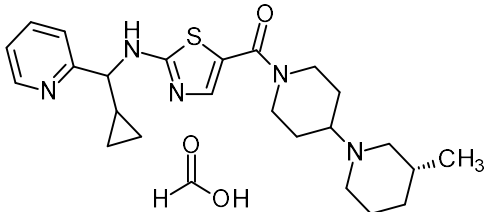
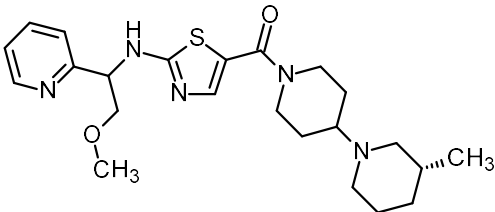
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Datos analíticos                                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44      | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)propil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(piridin-2-il)propan-1-amina</p>                     | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 1,04</math> min; <math>m/z = 426</math> (M-H)<sup>-</sup>.</p>     |
| 45      | <p>{2-[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etil]-1,3-tiazol-5-il}[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)etanamina</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 1,06</math> min; <math>m/z = 466/468</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

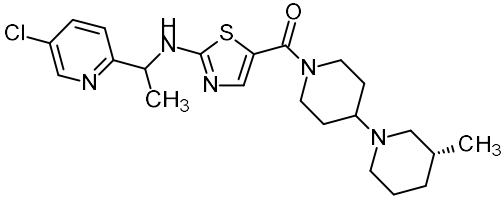
| Ejemplo          | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Datos analíticos                                                                                                                   |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>46</b></p> | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[1-(3-metilpiridin-2-il)etil]-1,3-tiazol-5-il}metanona<br/>(mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(3-metilpiridin-2-il)etanamina</p>                        | <p>LC-MS (Método 1):<br/><math>t_R = 0,73</math> min; <math>m/z = 426</math> (M-H)<math>^-</math>.</p>                             |
| <p><b>47</b></p> | <p>Formiato de [(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(5-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (1:1) (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(5-metilpiridin-2-il)etanamina</p> | <p>LC-MS (Método 1):<br/><math>t_R = 0,72</math> min; <math>m/z = 426</math> (M-H-CO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<math>^-</math>.</p> |

| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Datos analíticos                                                                                                    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48      | <p>3-[(5-{[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)amino]-3-(piridin-2-il)propanonitrilo (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y clorhidrato de <i>rac</i>-3-amino-3-(piridin-2-il)propanonitrilo (1:1)</p>             | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,75</math> min; <math>m/z = 439</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p> |
| 49      | <p>{2-[6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y clorhidrato de <i>rac</i>-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-amina (1:1)</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,73</math> min; <math>m/z = 424</math> (<math>M-H</math>)<sup>-</sup>.</p> |

| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Datos analíticos                                                                                       |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50      | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)butil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-(piridin-2-il)butano-1-amina</p>                                                              | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,89</math> min; <math>m/z = 440</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 51      | <p>{2-[3,4-dihidro-2<i>H</i>-pirano[3,2-<i>b</i>]piridin-4-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-3,4-dihidro-2<i>H</i>-pirano[3,2-<i>b</i>]piridina-4-amina</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,76</math> min; <math>m/z = 440</math> (M-H)<sup>-</sup>.</p> |

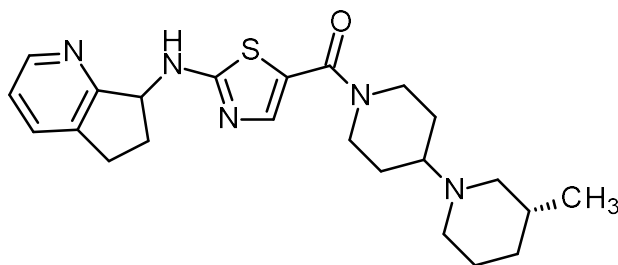
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 52      | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[3-metil-1-(piridin-2-il)butil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-3-metil-1-(piridin-2-il)butano-1-amina</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,99</math> min; <math>m/z = 454</math> (M-H)<sup>-</sup>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 53      | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[(1<i>S</i>)-2-metil-1-(piridin-2-il)propil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y (1<i>S</i>)-2-metil-1-(piridin-2-il)propano-1-amina</p>           | <p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0,73-0,86 (m, 7H, dentro de 0,78 (d, 3H) y a 0,81 (d, 3H)), 0,94 (d, 3H), 1,27-1,44 (m, 3H), 1,45-1,66 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 3H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,42-2,52 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,61 (t, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,51-8,58 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,81</math> min; <math>m/z = 442</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Datos analíticos                                                                                                                             |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54      | <p>Formiato de (2-{[ciclopropil(piridin-2-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (1:1) (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y <i>rac</i>-1-ciclopropil-1-(piridin-2-il)metanamina</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,80</math> min; <math>m/z = 438</math> (M-H-<math>\text{CO}_2\text{H}_2</math>)<math>^-</math>.</p> |
| 55      | <p>(2-{[2-metoxi-1-(piridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y diclorhidrato de <i>rac</i>-2-metoxi-1-(piridin-2-il)etanamina</p>       | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,70</math> min; <math>m/z = 442</math> (M-H)<math>^-</math>.</p>                                    |

| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Datos analíticos                                                                                           |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56      | <p>(2-{[1-(5-cloropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y clorhidrato de <i>rac</i>-1-(5-cloropiridin-2-il)etanamina (1:1)</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,95</math> min; <math>m/z = 448/450</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

**Ejemplo 57 y Ejemplo 58**

{2-[6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



5

Se separaron 195 mg (0,78 mmol) de la mezcla de diastereómeros de {2-[(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilamino)-1,3-tiazol-5-il}[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (Ejemplo 49) en los diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + dietilamina al 0,2 %/n-heptano 10 50:50; tasa de flujo: 18 ml/min; Detección UV: 220 nm). temperatura: 40 °C]:

**Ejemplo 57 (*diastereómero 1*):**

{2-[6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

Rendimiento: 64 mg

$t_R = 7,405$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,73$  min;  $m/z = 424$  (M-H)<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,75-0,88 (m, 4H, dentro de 0,82 (d, 3H)), 1,31-1,46 (m, 3H), 1,47-1,68 (m, 3H), 1,71-1,81 (m, 3H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,44-2,55 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,80-3,01 (m, 4H), 4,29 (br. d, 2H), 5,15-5,24 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -15,41^\circ$  (c = 0,305, metanol).

Ejemplo 58 (diastereómero 2):

{2-[6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

15

Rendimiento: 64 mg

$t_R = 8,009$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; Detección UV: 220 nm].

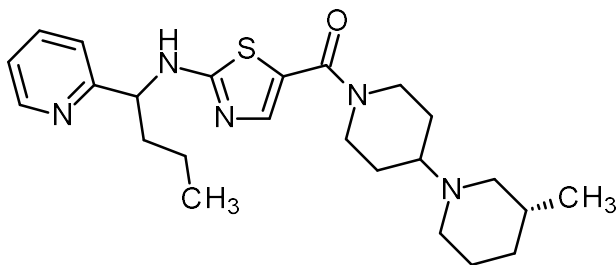
20 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,73$  min;  $m/z = 424$  (M-H)<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,75-0,88 (m, 4H, dentro de 0,82 (d, 3H)), 1,31-1,47 (m, 3H), 1,47-1,68 (m, 3H), 1,71-1,81 (m, 3H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,80-3,01 (m, 4H), 4,29 (br. d, 2H), 5,15-5,24 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H).

25  $[\alpha]_D^{20} = +8,12^\circ$  (c = 0,275, metanol).

**Ejemplo 59 y Ejemplo 60**

[(3*R*)-3-Metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)butil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona  
(*diastereómeros 1 y 2*)



- 5 167 mg (0,38 mmol) de la mezcla de *diastereómeros* [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)butil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 50) se separaron en *diastereómeros* por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + dietilamina al 0,2 %/n-heptano 50:50; tasa de flujo: 18 ml/min; Detección UV: 220 nm). temperatura: 40 °C]:

10 Ejemplo 59 (*diastereómero 1*):

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)butil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 68 mg

$t_R$  = 4,714 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

- 15 [Columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,90 min;  $m/z$  = 440 (M-H)<sup>-</sup>.

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,74-0,84 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 0,88 (t, 3H), 1,21-1,45 (m, 5H), 1,45-1,66 (m, 3H), 1,68-1,83 (m, 5H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,72-4,81 (m, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,52 (dt, 1H), 8,60 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$  = +26,82° (c = 0,450, metanol).

Ejemplo 60 (diastereómero 2):

[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)butil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 71 mg

5  $t_R = 7,813$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; Detección UV: 220 nm].

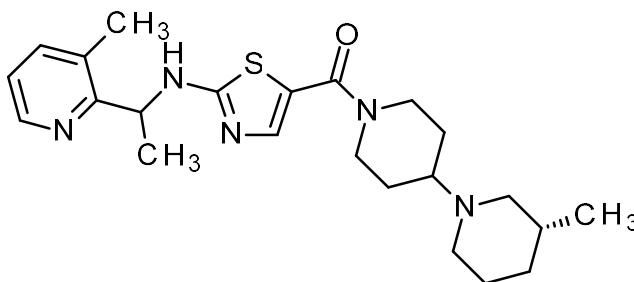
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,90$  min;  $m/z = 440$  (M-H)<sup>+</sup>.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,73-0,85 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 0,88 (t, 3H), 1,21-1,45 (m, 5H), 1,45-1,66 (m, 3H), 1,68-1,83 (m, 5H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,42-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,73-4,82 (m, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 8,50-8,54 (m, 1H), 8,60 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -37,69^\circ$  (c = 0,260, metanol).

15 Ejemplo 61 y Ejemplo 62

[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(3-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (diastereómeros 1 y 2)



20 66 mg (0,15 mmol) de la mezcla de diastereómeros [(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(3-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 46) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak ID, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + dietilamina al 0,2 %/n-heptano 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; Detección UV: 210 nm). temperatura: 40 °C]:

Ejemplo 61 (diastereómero 1):

[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(3-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

5 Rendimiento: 27 mg

$t_R$  = 2,007 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak ID-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,70 min; m/z = 426 (M-H)<sup>+</sup>.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,72-0,90 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,15-1,45 (m, 6H, dentro de 1,42 (d, 3H)), 1,45-1,66 (m, 3H), 1,67-1,79 (m, 3H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,42-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 5,21 (quin., 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$  = +19,60° (c = 0,250, metanol).

15 Ejemplo 62 (diastereómero 2):

[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(3-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 29 mg

20  $t_R$  = 2,958 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak ID-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

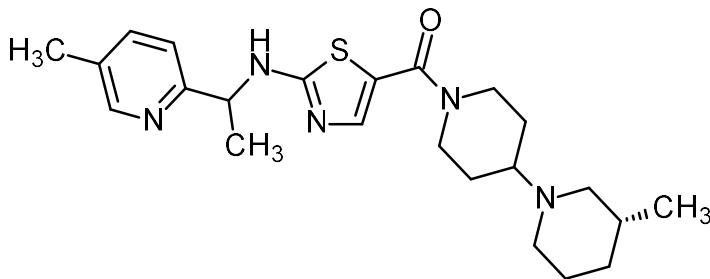
LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,70 min; m/z = 426 (M-H)<sup>+</sup>.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,72-0,90 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,14-1,46 (m, 6H, dentro de 1,42 (d, 3H)), 1,46-1,66 (m, 3H), 1,67-1,79 (m, 3H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,42-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,72 (br. d, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 5,21 (quin., 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -25,33^\circ$  (c = 0,250, metanol).

### **Ejemplo 63 y Ejemplo 64**

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(5-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona  
5 (diastereómeros 1 y 2)



195 mg (0,41 mmol) de la mezcla de diastereómeros formiato de [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(5-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (1:1) (Ejemplo 47) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: YMC Chiralart Amylose SA,  
10 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + dietilamina al 0,2 %/n-heptano 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; Detección UV: 300 nm). temperatura: 40 °C]:

#### Ejemplo 63 (diastereómero 1):

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(5-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

15

Rendimiento: 64 mg

$t_R = 5,066$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; Detección UV: 300 nm].

20 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,72$  min;  $m/z = 426$  (M-H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,73-0,87 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,26-1,47 (m, 6H, dentro de 1,44 (d, 3H)), 1,47-1,66 (m, 3H), 1,67-1,79 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,26 (s, 3H),

2,41-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,88 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,77-4,87 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +32,00^\circ$  (c = 0,250, metanol).

Ejemplo 64 (diastereómero 2):

- 5 [(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(5-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 61 mg

$t_R = 17,061$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

- 10 [Columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; Detección UV: 300 nm].

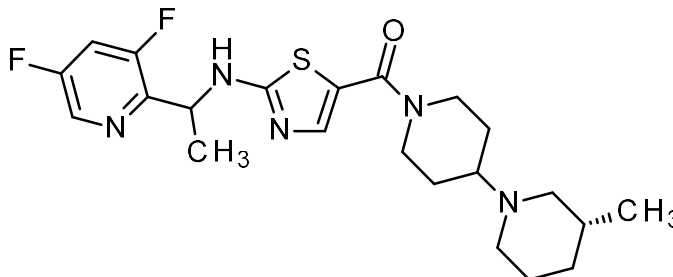
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,72$  min; m/z = 426 (M-H)<sup>-</sup>.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,73-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,26-1,47 (m, 6H, dentro de 1,44 (d, 3H)), 1,47-1,67 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,41-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,78-4,88 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -42,57^\circ$  (c = 0,350, metanol).

Ejemplo 65 y Ejemplo 66

- 20 (2-{[1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (diastereómeros 1 y 2)



- 95 mg (0,21 mmol) de la mezcla de diastereómeros (2-{[1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (Ejemplo 38) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + 0,2 % de dietilamina/n-heptano, 40:60; tasa de flujo: 18 ml/min; Detección UV: 300 nm]. temperatura: 30 °C]:

Ejemplo 65 (diastereómero 1):

(2-{[1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

- 10 Rendimiento: 39 mg

$t_R = 5,53$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 60:40; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 300 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,91$  min;  $m/z = 448$  (M-H)<sup>+</sup>.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,73-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,27-1,42 (m, 3H), 1,42-1,67 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,68-1,78 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,42-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 5,20-5,30 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,86-7,95 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +27,38^\circ$  (c = 0,280, metanol).

- 20 Ejemplo 66 (diastereómero 2):

(2-{[1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

Rendimiento: 39 mg

- 25  $t_R = 7,683$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: YMC Chiralart Amylose SA, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 60:40; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 300 nm].

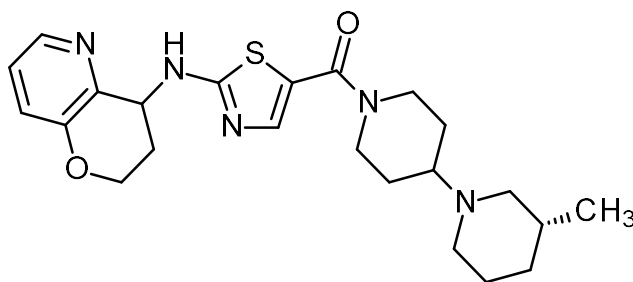
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,91$  min;  $m/z = 448$  (M-H) $^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,72-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,27-1,42 (m, 3H), 1,42-1,67 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,68-1,78 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,42-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 5,20-5,30 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,86-7,95 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -37,82^\circ$  (c = 0,275, metanol).

### **Ejemplo 67 y Ejemplo 68**

{2-[3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



111 mg (0,25 mmol) de la mezcla de diastereómeros {2-[3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (Ejemplo 51) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daical Chiracel OX-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + 0,2 % de dietilamina/n-heptano, 40:60; tasa de flujo: 16 ml/min; Detección UV: 300 nm). temperatura: 30  $^\circ$ C]:

#### **Ejemplo 67 (diastereómero 1):**

{2-[3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-4-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

20

Rendimiento: 45 mg

$t_R = 15,14$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Chiracel OX-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 60:40; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 300 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,75 min;  $m/z$  = 440 (M-H)<sup>+</sup>.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,75-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,31-1,47 (m, 3H), 1,47-1,68 (m, 3H), 1,70-1,81 (m, 3H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,44-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,92 (br. t, 2H), 4,14-4,23 (m, 1H), 4,25-4,36 (m, 3H), 4,93-5,00 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,54 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$  = +20,25° (c = 0,260, metanol).

#### Ejemplo 68 (diastereómero 2):

10 {2-[3,4-dihidro-2*H*-pirano[3,2-*b*]piridin-4-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

Rendimiento: 44 mg

$t_R$  = 16,11 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

15 [Columna: Chiracel OX-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 60:40; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 300 nm].

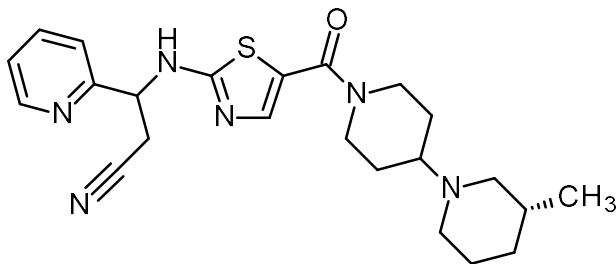
LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,75 min;  $m/z$  = 440 (M-H)<sup>+</sup>.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,73-0,89 (m, 4H, dentro de 0,82 (d, 3H)), 1,31-1,46 (m, 3H), 1,46-1,69 (m, 3H), 1,70-1,81 (m, 3H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,44-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,92 (br. t, 2H), 4,13-4,23 (m, 1H), 4,25-4,36 (m, 3H), 4,93-5,00 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,54 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$  = -32,53° (c = 0,250, metanol).

#### Ejemplo 69 y Ejemplo 70

25 3-[(5-{[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)amino]-3-(piridin-2-il)propanonitrilo (*diastereómeros 1 y 2*)



65 mg (0,15 mmol) de la mezcla de diastereómeros de 3-[(5-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)amino]-3-(piridin-2-il)propanonitrilo (Ejemplo 48) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak OX-H, 5  $\mu$ m, 5 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + dietilamina al 0,2 %/n-heptano 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; Detección UV: 210 nm). temperatura: 40 °C]:

Ejemplo 69 (diastereómero 1):

3-[(5-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)amino]-3-(piridin-2-il)propanonitrilo

10

Rendimiento: 26 mg

$t_R$  = 2,02 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiracel OX-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

15 LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,75 min;  $m/z$  = 437 (M-H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,73-0,90 (m, 4H, dentro de 0,82 (d, 3H)), 1,28-1,46 (m, 3H), 1,46-1,67 (m, 3H), 1,68-1,80 (m, 3H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,43-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,91 (br. t, 2H), 3,10-3,27 (m, 2H), 4,26 (br. d, 2H), 5,26-5,36 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,86 (br. d, 1H).

20  $[\alpha]_D^{20}$  = +19,74° (c = 0,260, metanol).

Ejemplo 70 (diastereómero 2):

3-[(5-[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)amino]-3-(piridin-2-il)propanonitrilo

Rendimiento: 27 mg

$t_R = 2,43$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiracel OX-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

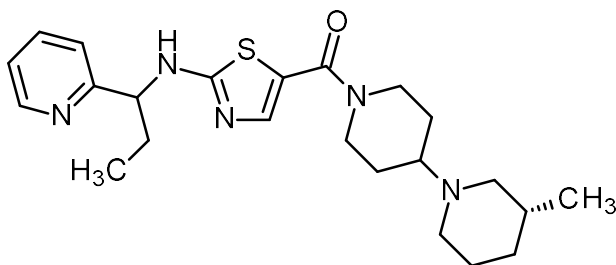
5 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,76$  min;  $m/z = 437$  (M-H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,74-0,89 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,29-1,45 (m, 3H), 1,46-1,68 (m, 3H), 1,69-1,80 (m, 3H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,43-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,91 (br. t, 2H), 3,10-3,26 (m, 2H), 4,26 (br. d, 2H), 5,26-5,35 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,86 (br. d, 1H).

10  $[\alpha]_D^{20} = -30,77^\circ$  (c = 0,260, metanol).

### **Ejemplo 71 y Ejemplo 72**

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)propil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona  
(*diastereómeros 1 y 2*)



15

54 mg (0,13 mmol) de la mezcla de diastereómeros de [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)propil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 44) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IG, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + 0,2 % de dietilamina/n-heptano, 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; Detección UV: 210 nm]. temperatura: 50 °C]:

20

Ejemplo 71 (*diastereómero 1*):

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)propil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 19 mg

$t_R = 4,03$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak IG-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

5 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,78$  min;  $m/z = 426$  (M-H)<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,71-0,93 (m, 7H, dentro de 0,81 (d, 3H) y en 0,88 (t, 3H)), 1,27-1,46 (m, 3H), 1,46-1,67 (m, 3H), 1,68-1,78 (m, 3H), 1,78-1,93 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,41-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,64-4,74 (m, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,72-7,80 (m, 1H), 8,52 (d, 1H),  
10 8,59 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +31,70^\circ$  (c = 0,265, metanol).

Ejemplo 72 (diastereómero 2):

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(piridin-2-il)propil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

15 Rendimiento: 19 mg

$t_R = 7,25$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak IG-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

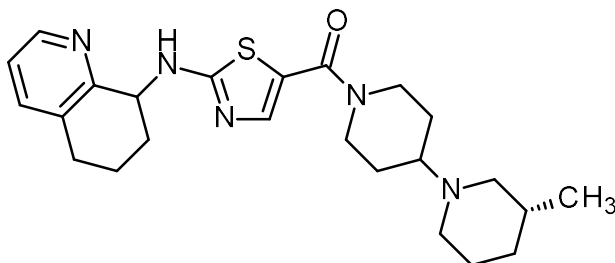
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,77$  min;  $m/z = 426$  (M-H)<sup>-</sup>.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,72-0,93 (m, 7H, dentro de 0,81 (d, 3H) y en 0,88 (t, 3H)), 1,27-1,44 (m, 3H), 1,45-1,66 (m, 3H), 1,68-1,78 (m, 3H), 1,78-1,93 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,41-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,63-4,73 (m, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,71-7,80 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,59 (d, 1H).

25

Ejemplo 73 y Ejemplo 74

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



66 mg (0,15 mmol) de la mezcla de diastereómeros [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (Ejemplo 43) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak OX-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol + 0,2 % de dietilamina/n-heptano, 40:60; tasa de flujo: 20 ml/min; Detección UV: 220 nm). temperatura: 50 °C]:

Ejemplo 73 (*diastereómero 1*):

10 [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 24 mg

$t_R$  = 3,52 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

15 [Columna: Daicel Chiralpak OX-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/isopropanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,74 min;  $m/z$  = 438 (M-H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,75-0,89 (m, 4H, dentro de 0,82 (d, 3H)), 1,31-1,47 (m, 3H), 1,47-1,68 (m, 3H), 1,71-1,91 (m, 5H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,44-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,86 (m, 4H), 2,91 (br. t, 2H), 4,29 (br. d, 2H), 4,85-4,94 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,34-8,44 (m, 2H).

$[\alpha]_D^{20}$  = +55,07° (c = 0,250, metanol).

Ejemplo 74 (diastereómero 2):

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

5 Rendimiento: 31 mg

$t_R = 4,63$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak OX-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/isopropanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,74$  min;  $m/z = 438$  (M-H)<sup>+</sup>.

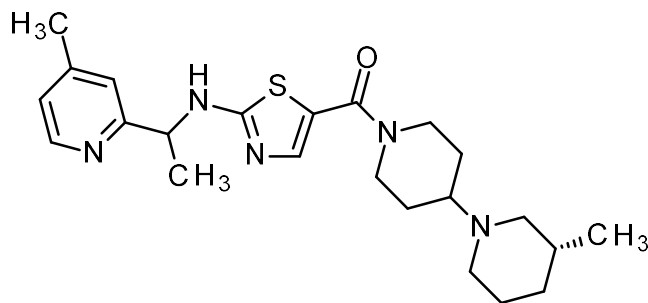
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,75-0,89 (m, 4H, dentro de 0,82 (d, 3H)), 1,31-1,46 (m, 3H), 1,46-1,68 (m, 3H), 1,70-1,91 (m, 5H), 1,92-2,01 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,45-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,86 (m, 4H), 2,91 (br. t, 2H), 4,29 (br. d, 2H), 4,86-4,94 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,36-8,43 (m, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = -68,36^\circ$  (c = 0,275, metanol).

15

Ejemplo 75 y Ejemplo 76

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(4-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (diastereómeros 1 y 2)



20 132 mg (0,31 mmol) de la mezcla de diastereómeros [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[1-(4-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 41) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IE, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm;

eluyente: etanol + 0,2 % de dietilamina/n-heptano, 50:50; tasa de flujo: 18 ml/min; Detección UV: 220 nm). temperatura: 50 °C]:

Ejemplo 75 (diastereómero 1):

5 [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(4-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 53 mg

$t_R$  = 3,99 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

10 [Columna: Daicel Chiralpak IE-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,64 min;  $m/z$  = 426 (M-H)<sup>+</sup>.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,73-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,27-1,47 (m, 6H, dentro de 1,44 (d, 3H)), 1,47-1,67 (m, 3H), 1,68-1,79 (m, 3H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,43-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,78 (m, 3H), 2,88 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,78-4,89 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$  = +36,06° (c = 0,305, metanol).

Ejemplo 76 (diastereómero 2):

20 [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[1-(4-metilpiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 53 mg

$t_R$  = 5,60 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak IE-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

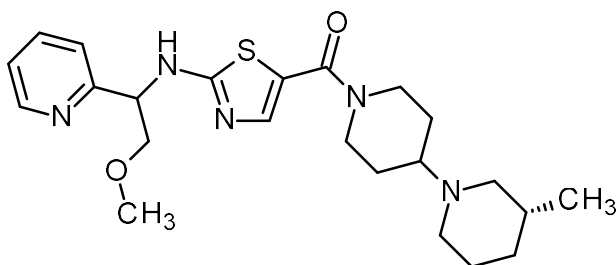
25 LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,63 min;  $m/z$  = 426 (M-H)<sup>+</sup>.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,73-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,28-1,46 (m, 6H, dentro de 1,44 (d, 3H)), 1,46-1,66 (m, 3H), 1,68-1,79 (m, 3H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,43-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,78 (m, 3H), 2,88 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,79-4,89 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,57 (d, 1H).

5  $[\alpha]_D^{20} = -48,52^\circ$  (c = 0,270, metanol).

### **Ejemplo 77 y Ejemplo 78**

(2-{[2-metoxi-1-(piridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



10

68 mg (0,15 mmol) de la mezcla de diastereómeros de (2-{[2-metoxi-1-(piridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (Ejemplo 55) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak I5, 5  $\mu\text{m}$ , 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + 0,2 % de dietilamina/n-heptano, 50:50; tasa de flujo: 18 ml/min; 15 Detección UV: 210 nm). temperatura: 40  $^\circ\text{C}$ ]:

#### **Ejemplo 77 (*diastereómero 1*):**

(2-{[2-metoxi-1-(piridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

20 Rendimiento: 15 mg

$t_R = 1,17$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak IB-3, 3  $\mu\text{m}$ , 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30  $^\circ\text{C}$ ; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,73$  min;  $m/z = 442$  (M-H) $^+$ .

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,73-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,27-1,45 (m, 3H), 1,46-1,67 (m, 3H), 1,67-1,80 (m, 3H), 1,99-2,11 (m, 1H), 2,43-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,79 (m, 3H), 2,88 (br. t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,64-3,76 (m, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 5,02-5,11 (m, 1H), 7,28 (ddd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -34,69^\circ$  (c = 0,270, metanol).

Ejemplo 78 (diastereómero 2):

(2-{[2-metoxi-1-(piridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

10

Rendimiento: 19 mg

$t_R = 1,45$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak IB-3, 3 μm, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

15 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,72$  min; m/z = 442 (M-H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,72-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,27-1,46 (m, 3H), 1,46-1,67 (m, 3H), 1,68-1,80 (m, 3H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,43-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,79 (m, 3H), 2,88 (br. t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,65-3,75 (m, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 5,02-5,11 (m, 1H), 7,28 (ddd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

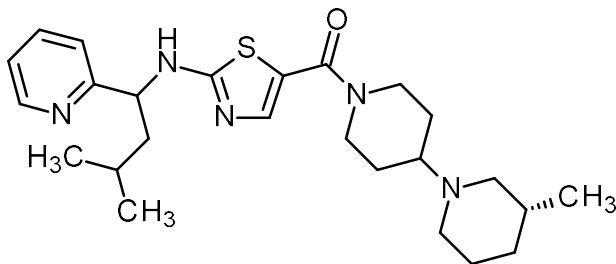
20

$[\alpha]_D^{20} = +18,98^\circ$  (c = 0,260, metanol).

Ejemplo 79 y Ejemplo 80

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il](2-{[3-metil-1-(piridin-2-il)butil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (diastereómeros 1 y 2)

25



103 mg (0,23 mmol) de la mezcla de diastereómeros de [(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[3-metil-1-(piridin-2-il)butil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 52) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IE, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + 0,2 % de dietilamina/n-heptano, 30:70; tasa de flujo: 20 ml/min; Detección UV: 220 nm). temperatura: 50 °C]:

Ejemplo 79 (diastereómero 1):

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[3-metil-1-(piridin-2-il)butil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

10

Rendimiento: 41 mg

$t_R$  = 2,07 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak ID-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

15 LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,00 min;  $m/z$  = 454 (M-H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,74-0,86 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 0,90 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,26-1,45 (m, 3H), 1,45-1,66 (m, 5H), 1,66-1,79 (m, 4H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,41-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 4,78-4,87 (m, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

20  $[\alpha]_D^{20}$  = +27,58° (c = 0,255, metanol).

Ejemplo 80 (diastereómero 2):

[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[3-metil-1-(piridin-2-il)butil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 42 mg

$t_R = 3,19$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak ID-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

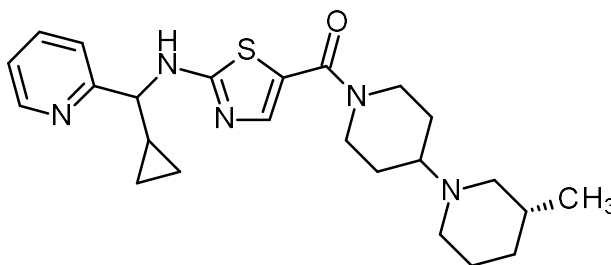
5 LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,01$  min;  $m/z = 454$  (M-H) $^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,73-0,86 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 0,90 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,26-1,45 (m, 3H), 1,45-1,66 (m, 5H), 1,66-1,78 (m, 4H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,41-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 4,78-4,87 (m, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

10  $[\alpha]_D^{20} = -32,30^\circ$  (c = 0,290, metanol).

### **Ejemplo 81 y Ejemplo 82**

(2-{[ciclopropil(piridin-2-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



15

174 mg (0,36 mmol) de la mezcla de diastereómeros formiato de (2-{[ciclopropil(piridin-2-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (Ejemplo 54) se separaron en diastereómero por HPLC preparativa en una fase quirál [columna: Daicel Chiralpak ID, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + 0,2 % de dietilamina/n-heptano, 50:50; tasa de flujo: 15 ml/min; Detección UV: 220 nm). temperatura: 40 °C]:

20

Ejemplo 81 (*diastereómero 1*):

(2-{[ciclopropil(piridin-2-il)metil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

Rendimiento: 61 mg

$t_R = 1,91$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak ID-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

- 5 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,80$  min;  $m/z = 438$  (M-H) $^-$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,36-0,48 (m, 3H), 0,50-0,58 (m, 1H), 0,73-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,21-1,44 (m, 4H), 1,45-1,66 (m, 3H), 1,67-1,77 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,41-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,86 (br. t, 2H), 4,18-4,29 (m, 3H), 7,26 (ddd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).

- 10 Ejemplo 82 (diastereómero 2):

(2-{ciclopropil(piridin-2-il)metil}amino)-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

Rendimiento: 61 mg

- 15  $t_R = 3,58$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak ID-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

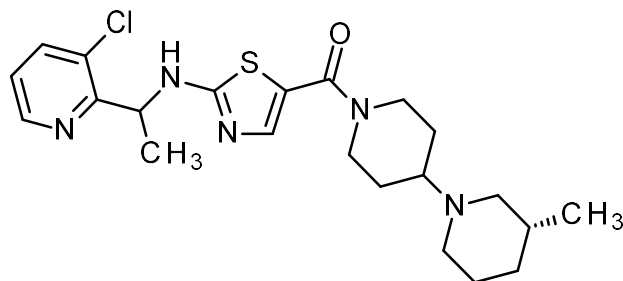
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,80$  min;  $m/z = 438$  (M-H) $^-$ .

- 20 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,36-0,48 (m, 3H), 0,50-0,59 (m, 1H), 0,73-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,21-1,45 (m, 4H), 1,45-1,66 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,41-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,18-4,30 (m, 3H), 7,26 (ddd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -7,55^\circ$  (c = 0,265, metanol).

**Ejemplo 83 (diastereómero 1):**

- 25 (2-{[1-(3-cloropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



Se disolvieron 100 mg (0,27 mmol) de (5-bromo-1,3-tiazol-2-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y 103 mg (0,54 mmol) de clorhidrato de (1S)-1-(3-cloropiridin-2-il)etanamina (1:1) en 1,2 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,14 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. Luego, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de separar la fase orgánica, la solución se filtró a través de un filtro hidrófobo y se concentró a sequedad a presión reducida. Se encontró epimerización parcial y, por lo tanto, el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa quiral.

57 mg (0,13 mmol) de la mezcla de diastereómeros de (2-{{[(1S/R)-1-(3-cloropiridin-2-il)etil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol/*n*-heptano, 50:50; tasa de flujo: 20 ml/min; Detección UV: 220 nm). temperatura: 50 °C]:

Esto proporcionó 32 mg del compuesto del título (2-{{[1-(3-cloropiridin-2-il)etil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*diastereómero 1*) y 5,4 mg del diastereómero 2 (2-{{[1-(3-cloropiridin-2-il)etil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona.

Análisis de (2-{{[1-(3-cloropiridin-2-il)etil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*diastereómero 1*):

$t_R$  = 3,16 min; pureza química > 99 %; > 99 % ee

[Columna: Chiralpak AZ-3, 3 µm, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: *n*-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,00 min;  $m/z$  = 446/448 (M-H)<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,73-0,87 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,27-1,46 (m, 6H) dentro de 1,43 (d, 3H)), 1,46-1,66 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,41-2,53 (m,

<sup>1</sup>H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,87 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 5,37-5,47 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +9,63^\circ$  (c = 0,270, metanol).

#### **Ejemplo 84 (diastereómero 2):**

- 5 (2-{[1-(3-cloropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

Rendimiento después de la separación y purificación (véase Ejemplo 83):

5,4 mg

- 10 Análisis de (2-{[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*diastereómero 2*):

$t_R = 2,64$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ee

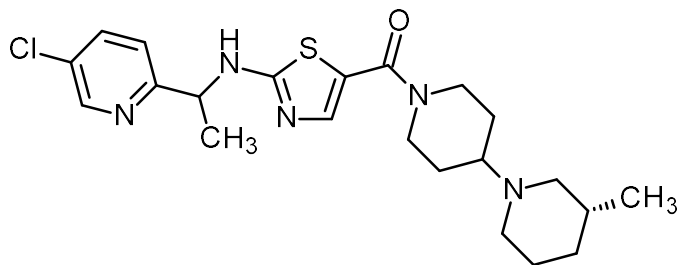
[Columna: Chiralpak AZ-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,99$  min; m/z = 446/448 (M-H)<sup>+</sup>.

- 15  $[\alpha]_D^{20} = -20,37^\circ$  (c = 0,270, metanol).

#### **Ejemplo 85 y Ejemplo 86**

(2-{[1-(5-cloropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



20

91 mg (0,20 mmol) de la mezcla de diastereómeros de (2-{[1-(5-cloropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (Ejemplo 56) se separaron en

diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol + 0,2 % de dietilamina/n-heptano, 30:70; tasa de flujo: 20 ml/min; Detección UV: 220 nm). temperatura: 40 °C]:

Ejemplo 85 (diastereómero 1):

- 5 (2-{[1-(5-cloropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

Rendimiento: 28 mg

$t_R$  = 14,64 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

- 10 [Columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; Detección UV: 235 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,96 min;  $m/z$  = 446/448 (M-H)<sup>-</sup>.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,73-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,21-1,43 (m, 3H), 1,43-1,66 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,67-1,78 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,41-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,88 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 4,84-4,94 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$  = -38,85° (c = 0,290, metanol).

Ejemplo 86 (diastereómero 2):

- 20 (2-{[1-(5-cloropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

Rendimiento: 31 mg

$t_R$  = 18,22 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

- 25 [Columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % de dietilamina, 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; Detección UV: 235 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,94 min;  $m/z$  = 446/448 (M-H)<sup>-</sup>.

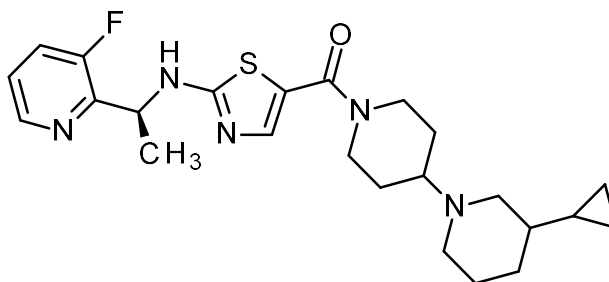
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,72-0,89 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,21-1,42 (m, 3H), 1,43-1,66 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,67-1,78 (m, 3H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,41-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,88 (br. t, 2H), 4,23 (br. d, 2H), 4,84-4,94 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

5  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32,24^\circ$  ( $c = 0,305$ , metanol).

### Ejemplo 87

(3-ciclopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*mezcla de diastereómeros*)

10



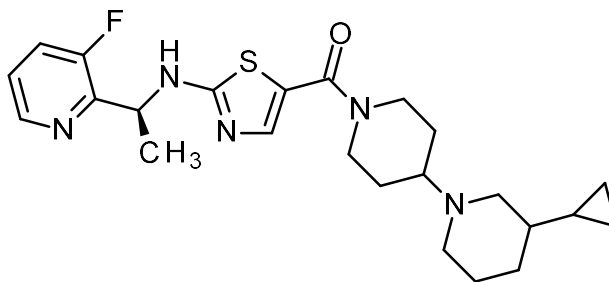
A una solución de ácido 2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxílico (80,0 mg, 299  $\mu\text{mol}$ ) y clorhidrato de *rac*-3-ciclopropil-1,4'-bipiperidina (73,3 mg, 299  $\mu\text{mol}$ ) en 3 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (210  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmol) y anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (230  $\mu\text{l}$ , 50 % de pureza, 390  $\mu\text{mol}$ ), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10  $\mu\text{m}$ , 250 x 30 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron. El residuo se aplicó a Isolute® y se purificó utilizando un cartucho Biotage (28 g Sfähr NH; gradiente DCM/MeOH: 2-20 % de MeOH; tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, y se secaron a alto vacío. Esto proporcionó 59,0 mg (100 % de pureza, 43 % del teórico) del compuesto objetivo.

25 LC-MS (Método 1):  $t_{\text{R}} = 0,98$  min; MS (ESI $^-$ ):  $m/z = 456$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0,012 (1,04), 0,029 (2,43), 0,039 (4,53), 0,045 (4,05), 0,305 (2,30), 0,312 (3,15), 0,323 (3,73), 0,332 (3,27), 0,341 (2,98), 0,469 (0,94), 0,481 (1,45), 0,490 (1,29), 0,502 (1,40), 0,640 (1,20), 0,666 (1,15), 0,940 (0,50), 0,960 (1,12), 0,970 (1,24), 0,991 (1,16), 0,999 (1,17), 1,020 (0,52), 1,312 (2,04), 1,340 (2,67), 1,450 (14,17), 1,467 (14,14), 1,572 (1,52),  
 5 1,604 (1,29), 1,706 (3,61), 1,736 (2,28), 1,938 (1,55), 1,963 (2,85), 1,990 (1,58), 2,041 (1,02), 2,063 (1,81), 2,091 (1,12), 2,327 (0,42), 2,366 (0,51), 2,459 (1,01), 2,669 (0,54), 2,694 (1,54), 2,710 (1,43), 2,722 (1,45), 2,783 (1,58), 2,804 (1,64), 2,839 (1,28), 2,869 (2,05), 2,899 (1,18), 3,258 (0,48), 3,269 (0,53), 3,275 (0,48), 3,289 (0,89), 3,306 (1,05), 3,381 (1,77), 3,410 (0,42), 4,218 (2,74), 4,251 (2,61), 5,250 (0,48), 5,267 (1,64), 5,285 (2,51), 5,302 (1,64), 5,319 (0,45), 5,749 (1,61), 7,331 (16,00), 7,368  
 10 (1,80), 7,379 (3,04), 7,390 (3,52), 7,400 (3,60), 7,411 (2,16), 7,661 (2,31), 7,664 (2,45), 7,681 (2,22), 7,686 (3,07), 7,690 (2,57), 7,707 (2,05), 7,710 (2,04), 7,969 (0,92), 7,982 (0,43), 8,387 (2,26), 8,390 (3,87), 8,394 (2,54), 8,399 (2,48), 8,402 (3,82), 8,598 (4,10), 8,617 (4,01).

### Ejemplo 88 y Ejemplo 89

- 15 (3-ciclopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



- 52 mg de la mezcla de diastereómeros de (3-ciclopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 87) se separaron en diastereómeros  
 20 por HPLC preparativa en una fase quiral [columna Daicel® Chiralpak ID, 5 µm, 20 x 250 mm; eluyente: 60 % de n-heptano y 40 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 50 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

### Ejemplo 88 (*diastereómero 1*):

- 25 (3-ciclopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 16 mg

$t_R$  = 2,899 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Chiralpak ID-3 3  $\mu$ m 4,6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,00 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 458  $[M+H]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0,010 (0,75), 0,006 (0,90), 0,031 (2,56), 0,041 (4,79), 0,047 (4,00), 0,306 (2,44), 0,314 (3,16), 0,325 (3,84), 0,334 (3,22), 0,343 (2,89), 0,472 (0,99), 0,483 (1,47), 0,492 (1,26), 0,503 (1,38), 0,642 (1,23), 0,666 (1,18), 0,942 (0,48), 0,963 (1,23), 0,972 (1,22), 0,994 (1,21), 1,022 (0,57), 1,315 (2,29), 1,345 (2,98), 1,364 (1,94), 1,373 (1,89), 1,451 (14,85), 1,468 (14,85), 1,573 (1,59), 1,605 (1,28), 1,707 (3,61), 1,942 (1,51), 1,968 (2,74), 1,994 (1,50), 2,046 (1,02), 2,067 (1,81), 2,094 (1,04), 2,326 (0,47), 2,698 (1,56), 2,709 (1,42), 2,724 (1,45), 2,785 (1,69), 2,809 (1,62), 2,838 (1,29), 2,870 (2,20), 3,380 (0,75), 4,220 (2,96), 4,251 (2,85), 5,250 (0,48), 5,269 (1,78), 5,287 (2,70), 5,304 (1,76), 5,323 (0,48), 7,333 (16,00), 7,369 (1,83), 7,380 (3,13), 7,391 (3,63), 7,401 (3,78), 7,412 (2,23), 7,662 (2,35), 7,666 (2,56), 7,683 (2,29), 7,688 (3,23), 7,691 (2,66), 7,709 (2,12), 7,712 (2,16), 8,392 (4,03), 8,395 (2,70), 8,403 (3,98), 8,599 (4,35), 8,618 (4,24).

$[\alpha]_D^{20}$  = -20,82° (c = 0,255, metanol).

Ejemplo 89 (diastereómero 2):

(3-ciclopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 15 mg

$t_R$  = 3.525 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Chiralpak ID-3 3  $\mu$ m 4,6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,01 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 458  $[M+H]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,043 (5,64), 0,316 (3,67), 0,326 (4,56), 0,336 (3,72), 0,344 (3,18), 0,474 (1,18), 0,485 (1,72), 0,495 (1,51), 0,506 (1,63), 0,516 (1,01), 0,619 (0,62), 0,643

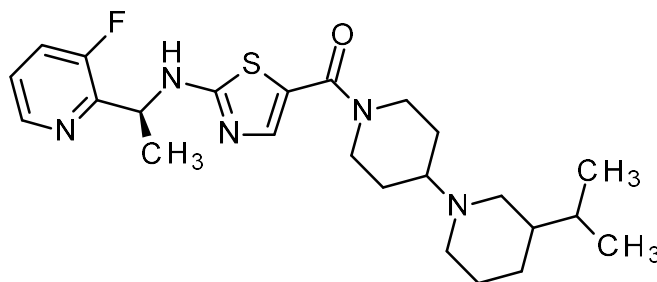
(1,50), 0,668 (1,41), 0,944 (0,64), 0,965 (1,41), 0,974 (1,46), 0,995 (1,46), 1,025 (0,64), 1,318 (2,56), 1,347 (3,28), 1,361 (2,57), 1,454 (16,00), 1,471 (15,98), 1,575 (1,92), 1,607 (1,52), 1,708 (4,84), 1,738 (2,97), 1,944 (1,75), 1,970 (3,28), 1,996 (1,73), 2,048 (1,23), 2,071 (2,22), 2,099 (1,24), 2,465 (1,19), 2,699 (1,93), 2,725 (1,75), 2,789 (2,06), 2,812 (1,99), 2,842 (1,60), 2,871 (2,77), 2,904 (1,54),  
 5 4,222 (3,58), 4,255 (3,45), 5,255 (0,50), 5,272 (2,06), 5,290 (3,15), 5,307 (2,07), 5,324 (0,51), 7,336 (15,92), 7,372 (1,90), 7,383 (3,33), 7,393 (3,73), 7,404 (3,88), 7,415 (2,23), 7,665 (2,81), 7,668 (2,51), 7,686 (2,91), 7,690 (3,75), 7,694 (2,72), 7,712 (2,47), 7,715 (2,14), 8,395 (4,52), 8,406 (4,37), 8,602 (4,77), 8,621 (4,67).

$[\alpha]_D^{20} = -51,92^\circ$  (c = 0,251, metanol).

10

### **Ejemplo 90**

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-isopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona (*mezcla de diastereómeros*)



15

A una solución de ácido 2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxílico (80,0 mg, 299  $\mu$ mol) y clorhidrato de *rac*-3-isopropil-1,4'-bipiperidina (73,9 mg, 299  $\mu$ mol) en 3 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (210  $\mu$ l, 1,2 mmol) y anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (230  $\mu$ l, 50 % de pureza, 390  $\mu$ mol), y la mezcla se agitó a  
 20 temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 250 x 30 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron. El residuo se aplicó a  
 25 Isolute® y se purificó utilizando un cartucho Biotage (28 g Sfähr NH; gradiente DCM/MeOH: 2-20 % de MeOH; tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se

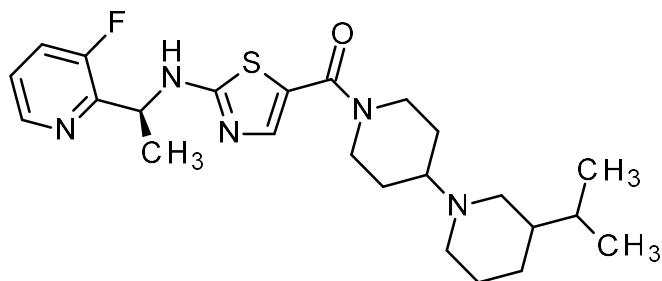
concentraron, y se secaron a alto vacío. Esto proporcionó 41,0 mg (100 % de pureza, 30 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,04$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 460$   $[M+H]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,828 (14,65), 0,834 (15,31), 0,844 (15,86), 0,851 (16,00),  
 5 0,883 (1,16), 0,891 (1,12), 0,913 (0,50), 0,923 (0,44), 1,134 (0,47), 1,151 (0,84), 1,160 (1,02), 1,169  
 (0,92), 1,177 (1,01), 1,316 (1,48), 1,337 (2,22), 1,347 (2,69), 1,366 (3,40), 1,376 (2,35), 1,383 (2,80),  
 1,399 (2,47), 1,416 (1,16), 1,433 (0,49), 1,454 (13,04), 1,471 (13,03), 1,585 (1,37), 1,626 (1,58),  
 1,665 (1,13), 1,705 (2,36), 1,737 (2,02), 1,832 (1,41), 1,859 (2,64), 1,885 (1,36), 2,002 (0,94), 2,025  
 10 (1,67), 2,052 (0,92), 2,461 (0,84), 2,470 (0,66), 2,715 (1,42), 2,752 (1,94), 2,781 (1,36), 2,838 (1,02),  
 2,866 (1,78), 2,896 (1,01), 4,229 (2,43), 4,262 (2,32), 5,272 (1,53), 5,290 (2,31), 5,307 (1,50), 7,334  
 (14,51), 7,371 (1,63), 7,382 (2,78), 7,392 (3,22), 7,403 (3,30), 7,414 (1,99), 7,663 (2,12), 7,667  
 (2,20), 7,684 (2,08), 7,689 (2,80), 7,692 (2,30), 7,710 (1,90), 7,713 (1,84), 8,390 (2,11), 8,394 (3,57),  
 8,397 (2,25), 8,402 (2,23), 8,405 (3,48), 8,409 (2,01), 8,602 (3,82), 8,621 (3,70).

## 15 **Ejemplo 91 y Ejemplo 92**

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-isopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



41 mg de la mezcla de diastereómeros de (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-isopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona (Ejemplo 90) se separaron en diastereómero por  
 20 HPLC preparativa en una fase quiral [columna Chiralpak AZ-H, 250 x 20 mm; eluyente: 70 % de n-heptano y 30 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 50 °C, detección: 220 nm]. Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

### Ejemplo 91 (*diastereómero 1*):

25 (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-isopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona

Rendimiento: 12 mg

$t_R$  = 4,894 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Chiralpak AZ-3 3  $\mu$ m 4,6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 70 % de n-heptano y 30 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,03 min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z$  = 458 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,828 (14,82), 0,834 (15,57), 0,845 (16,00), 0,851 (15,94), 0,884 (1,18), 1,178 (1,18), 1,316 (1,58), 1,347 (2,70), 1,367 (3,35), 1,384 (2,82), 1,401 (2,40), 1,417 (1,18), 1,452 (13,14), 1,470 (13,05), 1,587 (1,37), 1,627 (1,73), 1,666 (1,18), 1,707 (2,28), 1,738 (1,92), 1,836 (1,06), 1,863 (1,96), 1,889 (1,01), 2,001 (0,79), 2,031 (1,42), 2,056 (0,77), 2,368 (0,52), 2,712 (1,40), 2,754 (1,97), 2,783 (1,33), 2,865 (1,63), 3,284 (0,52), 3,389 (0,65), 4,228 (2,39), 4,260 (2,28), 5,270 (1,52), 5,287 (2,32), 5,305 (1,56), 7,333 (14,79), 7,371 (1,65), 7,382 (2,78), 7,392 (3,30), 7,403 (3,35), 7,414 (2,06), 7,664 (2,15), 7,667 (2,28), 7,684 (2,07), 7,689 (2,85), 7,693 (2,42), 7,710 (1,93), 7,714 (1,88), 8,390 (2,08), 8,393 (3,57), 8,397 (2,33), 8,401 (2,22), 8,405 (3,49), 8,408 (2,09), 8,601 (3,78), 8,620 (3,67).

$[\alpha]_D^{20}$  = -32,40° (c = 0,250, metanol).

Ejemplo 92 (diastereómero 2):

(2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-isopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona

20

Rendimiento: 12 mg

$t_R$  = 5,972 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Chiralpak AZ-3 3  $\mu$ m 4,6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 70 % de n-heptano y 30 % de etanol + 0,2 % de DEA].

25 LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,04 min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z$  = 458 [M-H]<sup>-</sup>.

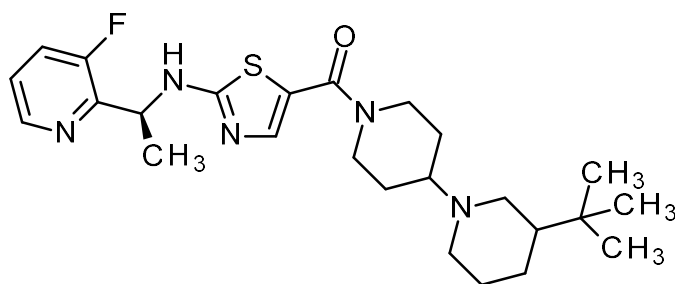
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,828 (14,90), 0,834 (15,44), 0,845 (16,00), 0,851 (15,71), 0,885 (1,14), 0,894 (1,07), 0,916 (0,53), 1,179 (1,21), 1,318 (1,45), 1,349 (2,60), 1,368 (3,32), 1,384 (2,75), 1,401 (2,44), 1,418 (1,17), 1,453 (13,12), 1,470 (13,04), 1,588 (1,33), 1,629 (1,71), 1,666

(1,12), 1,709 (2,40), 1,737 (2,03), 1,838 (0,97), 1,863 (1,80), 1,890 (0,94), 2,006 (0,77), 2,032 (1,34), 2,059 (0,72), 2,720 (1,24), 2,756 (1,76), 2,785 (1,29), 2,835 (1,10), 2,866 (1,93), 2,896 (1,09), 4,229 (2,46), 4,261 (2,33), 5,270 (1,52), 5,288 (2,31), 5,305 (1,50), 5,323 (0,41), 7,334 (14,83), 7,371 (1,71), 7,382 (2,80), 7,392 (3,27), 7,403 (3,37), 7,414 (2,04), 7,664 (2,18), 7,667 (2,24), 7,684 (2,11),  
 5 7,690 (2,80), 7,693 (2,34), 7,710 (1,96), 7,714 (1,91), 8,390 (2,11), 8,393 (3,60), 8,397 (2,28), 8,402 (2,26), 8,405 (3,52), 8,409 (2,04), 8,602 (3,76), 8,621 (3,68).

$[\alpha]_D^{20} = -39,47^\circ$  ( $c = 0,250$ , metanol).

### **Ejemplo 93**

10 (3-*terc*-butil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*mezcla de diastereómeros*)



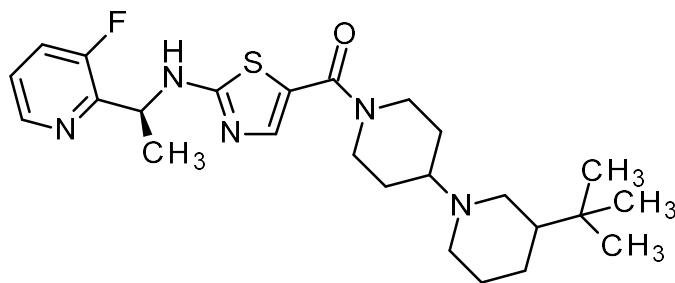
A una solución de ácido 2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxílico  
 15 (80,0 mg, 299  $\mu$ mol) y clorhidrato de *rac*-3-*terc*-butil-1,4'-bipiperidina (78,1 mg, 299  $\mu$ mol) en 3 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (210  $\mu$ l, 1,2 mmol) y anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (230  $\mu$ l, 50 % de pureza, 390  $\mu$ mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 250 x  
 20 30 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron. El residuo se aplicó a Isolute® y se purificó utilizando un cartucho Biotage (28 g Sfähr NH; gradiente DCM/MeOH: 2-20 % de MeOH; tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se  
 25 concentraron, y se secaron a alto vacío. Esto proporcionó 39,0 mg (100 % de pureza, 28 % del teórico) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,10$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 474$   $[M+H]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,826 (16,00), 1,324 (0,46), 1,348 (0,58), 1,369 (0,44), 1,449 (2,94), 1,466 (2,94), 1,705 (0,82), 1,735 (0,52), 1,834 (0,67), 2,837 (0,57), 2,863 (0,74), 4,228 (0,56), 4,260 (0,53), 5,283 (0,54), 5,749 (0,81), 7,331 (3,17), 7,378 (0,63), 7,388 (0,72), 7,399 (0,74),  
 5 7,409 (0,43), 7,659 (0,47), 7,662 (0,49), 7,679 (0,47), 7,684 (0,64), 7,687 (0,52), 7,705 (0,41), 7,708 (0,41), 8,389 (0,81), 8,393 (0,53), 8,397 (0,52), 8,401 (0,78), 8,596 (0,87), 8,616 (0,85).

### **Ejemplo 94 y Ejemplo 95**

(3-*terc*-butil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*diastereómeros 1 y 2*)  
 10



32 mg de la mezcla de diastereómero de (3-*terc*-butil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 93) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna Chiralpak ID, 250 x 20 mm; eluyente: 80 % de  
 15 n-heptano y 20 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 50 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

### **Ejemplo 94 (diastereómero 1):**

(3-*terc*-butil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona  
 20

Rendimiento: 10 mg

$t_R = 3,921$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak ID-3 3  $\mu m$  4.6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 70 % de n-heptano y 30 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,12$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 472$  [M-H]<sup>-</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,831 (16,00), 1,330 (0,44), 1,355 (0,55), 1,452 (2,96), 1,469 (2,95), 1,709 (0,73), 1,740 (0,44), 1,844 (0,42), 2,845 (0,52), 2,870 (0,62), 4,230 (0,51), 4,265 (0,49), 5,287 (0,53), 7,335 (3,30), 7,382 (0,65), 7,392 (0,73), 7,403 (0,76), 7,413 (0,46), 7,663 (0,48),  
5 7,666 (0,51), 7,684 (0,48), 7,689 (0,63), 7,692 (0,54), 7,710 (0,45), 7,713 (0,41), 8,393 (0,81), 8,397 (0,50), 8,401 (0,50), 8,404 (0,80), 8,600 (0,86), 8,619 (0,82).

$[\alpha]_D^{20} = -30,13^\circ$  (c = 0,250, metanol).

#### Ejemplo 95 (diastereómero 2):

(3-*terc*-butil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona  
10

Rendimiento: 10 mg

$t_R = 4,691$  min; pureza química > 99 %; > 96 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak ID-3 3  $\mu$ m 4.6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm,  
15 temp.: 30 °C, eluyente: 70 % de n-heptano y 30 % de etanol + 0,2 % de DEA].

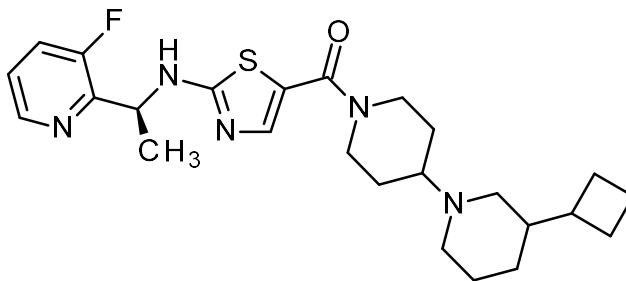
LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,12$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 472$  [M-H]<sup>-</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,831 (16,00), 1,330 (0,49), 1,353 (0,59), 1,373 (0,42), 1,453 (2,95), 1,470 (2,94), 1,708 (0,81), 1,740 (0,49), 1,842 (0,52), 2,843 (0,52), 2,868 (0,74), 4,230 (0,57), 4,264 (0,56), 5,287 (0,54), 7,335 (3,18), 7,382 (0,63), 7,392 (0,72), 7,402 (0,74), 7,413 (0,44),  
20 7,663 (0,48), 7,666 (0,49), 7,684 (0,47), 7,689 (0,64), 7,692 (0,52), 7,710 (0,43), 7,713 (0,41), 8,393 (0,80), 8,397 (0,51), 8,401 (0,51), 8,404 (0,79), 8,600 (0,87), 8,620 (0,84).

$[\alpha]_D^{20} = -41,47^\circ$  (c = 0,250, metanol).

#### Ejemplo 96

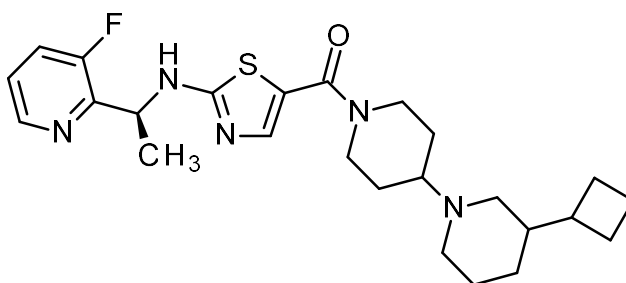
(3-ciclobutil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*mezcla de diastereómeros*)  
25



- A una solución de ácido 2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxílico (80,0 mg, 299  $\mu\text{mol}$ ) y clorhidrato de *rac*-3-ciclobutil-1,4'-bipiperidina (77,5 mg, 299  $\mu\text{mol}$ ) en 3 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (210  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmol) y anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (230  $\mu\text{l}$ , 50 % de pureza, 390  $\mu\text{mol}$ ), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10  $\mu\text{m}$ , 250 x 30 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; 0,1 % de ácido fórmico).
- Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron. El residuo se aplicó a Isolute® y se purificó utilizando un cartucho Biotage (28 g Sfähr NH; gradiente DCM/MeOH: 2-20 % de MeOH; tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, y se secaron a alto vacío. Esto proporcionó 44,0 mg (100 % de pureza, 31 % del teórico) del compuesto objetivo.
- LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,13 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 472  $[\text{M}+\text{H}]^+$
- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,646 (0,52), 0,668 (1,25), 0,698 (1,69), 0,724 (0,64), 0,825 (0,44), 1,048 (0,41), 1,064 (0,43), 1,317 (4,29), 1,347 (4,03), 1,378 (1,55), 1,447 (15,89), 1,465 (16,00), 1,547 (1,82), 1,555 (1,72), 1,584 (4,05), 1,612 (4,30), 1,634 (2,92), 1,653 (3,11), 1,678 (4,31), 1,694 (6,70), 1,719 (4,76), 1,760 (2,03), 1,781 (1,75), 1,804 (1,08), 1,828 (0,44), 1,876 (1,44), 1,894 (3,12), 1,916 (3,30), 1,935 (1,96), 1,960 (1,30), 1,981 (2,02), 1,988 (1,74), 2,003 (2,04), 2,040 (2,31), 2,062 (1,22), 2,439 (1,09), 2,467 (2,00), 2,644 (1,90), 2,674 (2,90), 2,709 (1,80), 2,857 (2,45), 3,302 (0,85), 3,310 (1,37), 3,320 (1,35), 3,397 (1,68), 3,406 (1,26), 3,415 (0,76), 3,574 (1,38), 4,213 (3,30), 4,245 (3,10), 5,245 (0,53), 5,263 (2,00), 5,281 (2,98), 5,298 (1,99), 5,317 (0,51), 5,746 (0,88), 7,324 (15,64), 7,366 (1,81), 7,377 (3,32), 7,387 (3,80), 7,398 (3,93), 7,409 (2,15), 7,657 (2,44), 7,660 (2,46), 7,682 (3,60), 7,704 (2,15), 8,388 (4,36), 8,399 (4,17), 8,596 (4,77), 8,615 (4,63).

### Ejemplo 97 y Ejemplo 98

(3-ciclobutil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



- 44 mg de la mezcla de diastereómeros de (3-ciclobutil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 96) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IG, 250 mm x 20 mm; eluyente: 40 % de n-heptano y 60 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 97 (*diastereómero 1*):

- 10 (3-ciclobutil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 17 mg

$t_R$  = 10,763 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

- 15 [Columna: 250 x 4,6 mm rellenos con Daicel Chiralcel IG, 5  $\mu$ m, tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 60 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,09 min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z$  = 470 [M-H]<sup>-</sup>

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,671 (1,20), 0,700 (1,31), 0,728 (0,63), 1,319 (4,25), 1,350 (4,05), 1,448 (15,31), 1,466 (15,32), 1,549 (1,71), 1,587 (3,78), 1,614 (4,05), 1,637 (2,80), 1,656 (3,06), 1,674 (4,49), 1,699 (6,67), 1,723 (4,02), 1,762 (1,91), 1,784 (1,64), 1,806 (0,96), 1,831 (0,41), 1,879 (1,42), 1,897 (2,98), 1,919 (3,10), 1,938 (1,79), 1,963 (1,22), 1,984 (1,84), 2,006 (1,91), 2,038 (2,18), 2,066 (1,20), 2,327 (0,66), 2,366 (0,61), 2,441 (0,96), 2,469 (2,16), 2,645 (1,85), 2,674 (2,85), 2,709 (2,13), 2,858 (1,99), 3,279 (0,42), 3,386 (1,59), 3,437 (0,44), 4,212 (3,05), 4,246 (2,89), 5,247 (0,51), 5,265 (1,94), 5,282 (2,85), 5,300 (1,84), 7,326 (16,00), 7,368 (1,89), 7,379 (3,27), 7,389

(3,73), 7,400 (3,80), 7,411 (2,21), 7,660 (2,56), 7,663 (2,56), 7,681 (2,62), 7,686 (3,37), 7,689 (2,61), 7,707 (2,21), 7,710 (2,05), 8,390 (4,22), 8,401 (4,06), 8,597 (4,55), 8,616 (4,37).

$[\alpha]_D^{20} = -24,37^\circ$  (c = 0,290, metanol).

Ejemplo 98 (diastereómero 2):

- 5 (3-*terc*-butil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 17 mg

$t_R = 13.475$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

- 10 [Columna: 250 x 4,6 mm rellenos con Daicel Chiralcel IG, 5  $\mu$ m, tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 60 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

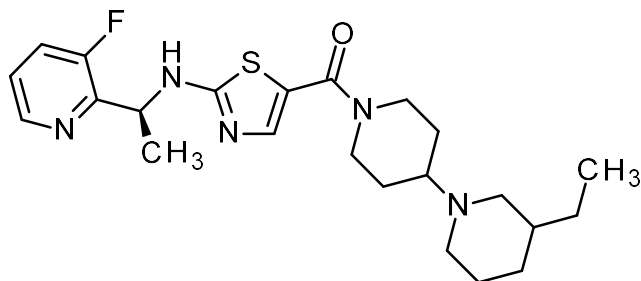
LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,09$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z = 470 [M-H]<sup>-</sup>

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,676 (1,20), 0,698 (1,35), 0,727 (0,62), 1,319 (4,20), 1,349 (3,95), 1,448 (15,24), 1,466 (15,35), 1,550 (1,75), 1,586 (3,76), 1,615 (4,01), 1,636 (2,71),  
 15 1,656 (2,93), 1,698 (6,17), 1,722 (4,28), 1,762 (1,98), 1,784 (1,63), 1,806 (1,01), 1,879 (1,43), 1,896 (2,94), 1,919 (3,09), 1,937 (1,81), 1,963 (1,25), 1,984 (1,86), 2,006 (1,90), 2,045 (2,16), 2,066 (1,17), 2,326 (0,70), 2,365 (0,88), 2,470 (2,09), 2,648 (1,80), 2,674 (2,96), 2,710 (2,32), 2,830 (1,39), 2,858 (2,52), 2,887 (1,37), 3,253 (0,47), 3,282 (1,24), 3,296 (1,60), 3,372 (2,02), 3,400 (1,20), 4,214 (3,18), 4,246 (3,04), 5,265 (1,94), 5,283 (2,81), 5,300 (1,92), 7,326 (16,00), 7,368 (1,86), 7,379 (3,25), 7,389  
 20 (3,78), 7,399 (3,81), 7,411 (2,18), 7,660 (2,50), 7,663 (2,47), 7,685 (3,40), 7,707 (2,19), 7,710 (2,13), 8,389 (4,20), 8,401 (4,09), 8,597 (4,52), 8,617 (4,45).

$[\alpha]_D^{20} = -45,20^\circ$  (c = 0,250, metanol).

Ejemplo 99

- 25 (3-etil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona  
 (mezcla de diastereómeros)



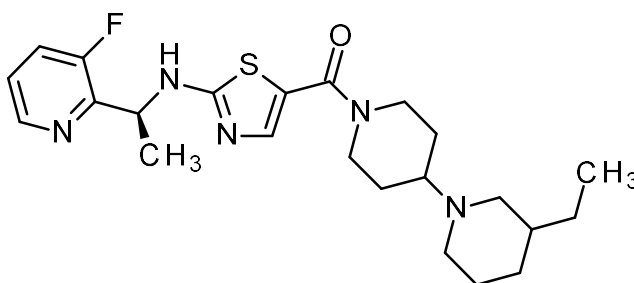
- A una solución de ácido 2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxílico (80,0 mg, 299  $\mu$ mol) y clorhidrato de *rac*-3-etil-1,4'-bipiperidina (69,7 mg, 299  $\mu$ mol) en 3 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (210  $\mu$ l, 1,2 mmol) y anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (230  $\mu$ l, 50 % de pureza, 390  $\mu$ mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 250 x 30 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; 0,1 % de ácido fórmico).
- 10 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron. El residuo se aplicó a Isolute® y se purificó utilizando un cartucho Biotage (28 g Sfähr NH; gradiente DCM/MeOH: 2-20 % de MeOH; tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, y se secaron a alto vacío. Esto proporcionó 84,0 mg (100 % de pureza, 63 % del teórico) del compuesto objetivo.

- 15 LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,98 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 446  $[M+H]^+$

- RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,740 (0,46), 0,770 (1,12), 0,799 (1,31), 0,817 (6,42), 0,836 (16,00), 0,854 (7,79), 1,088 (0,61), 1,106 (1,12), 1,122 (1,81), 1,140 (2,63), 1,158 (2,76), 1,176 (2,27), 1,194 (1,79), 1,211 (0,96), 1,228 (0,79), 1,246 (0,65), 1,289 (1,80), 1,316 (2,68), 1,350 (3,09), 1,380 (1,96), 1,411 (0,61), 1,448 (13,29), 1,466 (13,12), 1,558 (1,55), 1,589 (1,19), 1,658 (1,33), 1,698 (3,78), 1,737 (3,59), 1,764 (2,73), 1,789 (1,45), 2,028 (1,03), 2,050 (1,82), 2,055 (1,81), 2,077 (1,00), 2,447 (0,92), 2,475 (1,89), 2,709 (1,85), 2,738 (2,83), 2,770 (1,53), 2,833 (1,20), 2,864 (2,06), 2,894 (1,16), 3,281 (0,52), 3,292 (0,47), 3,310 (0,95), 3,410 (0,93), 3,420 (1,03), 3,435 (0,48), 4,218 (2,79), 4,251 (2,65), 5,246 (0,43), 5,264 (1,67), 5,282 (2,50), 5,300 (1,66), 5,317 (0,42), 5,746 (0,56), 7,327 (12,85), 7,367 (1,51), 7,378 (2,74), 7,388 (3,11), 7,399 (3,20), 7,409 (1,78), 7,661 (2,13), 7,683 (3,00), 7,707 (1,81), 8,389 (3,54), 8,400 (3,49), 8,597 (3,87), 8,616 (3,79).

### **Ejemplo 100 y Ejemplo 101**

(3-etil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-[[*(1S)*-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-il)metanona  
(*diastereómeros 1 y 2*)



70 mg de la mezcla de *diastereómeros* de (3-etil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-[[*(1S)*-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 99) se separaron en *diastereómeros* por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Chiralcel OD-H, 250 x 20 mm; eluyente: 85 % de n-heptano y 15 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 30 °C, detección: 220 nm]: Los dos *diastereómeros* se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 100 (*diastereómero 1*):

(3-etil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-[[*(1S)*-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 28 mg

$t_R$  = 1,716 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: DAICEL Chiralcel OD-3, 3  $\mu$ m 4,6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 80 % de n-heptano y 20 % de etanol + 0,2 % de dietilamina].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,97 min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z$  = 444 [M-H]<sup>-</sup>

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0,120 (0,64), 0,117 (0,62), 0,839 (5,01), 0,854 (10,75), 0,869 (5,86), 1,159 (1,15), 1,173 (1,27), 1,212 (1,16), 1,456 (16,00), 1,471 (15,84), 1,584 (0,54), 1,597 (0,57), 1,702 (1,45), 1,722 (1,46), 2,889 (1,87), 4,276 (1,43), 5,263 (0,45), 5,277 (1,72), 5,291 (2,59), 5,306 (1,70), 5,320 (0,44), 7,356 (3,35), 7,379 (1,91), 7,387 (3,13), 7,395 (3,54), 7,404 (3,57), 7,413 (2,07), 7,672 (2,22), 7,675 (2,28), 7,689 (2,27), 7,693 (3,11), 7,695 (2,43), 7,710 (2,04), 7,712 (1,97), 8,394 (2,36), 8,396 (3,88), 8,399 (2,53), 8,403 (2,56), 8,406 (3,83), 8,409 (2,26), 8,636 (1,52), 8,650 (1,50).

$[\alpha]_D^{20}$  = -31,85° (c = 0,270, metanol).

Ejemplo 101 (diastereómero 2):

(3-etil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 28 mg

5  $t_R = 2,04$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: DAICEL Chiralcel OD-3, 3  $\mu$ m 4,6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 80 % de n-heptano y 20 % de etanol + 0,2 % de dietilamina].

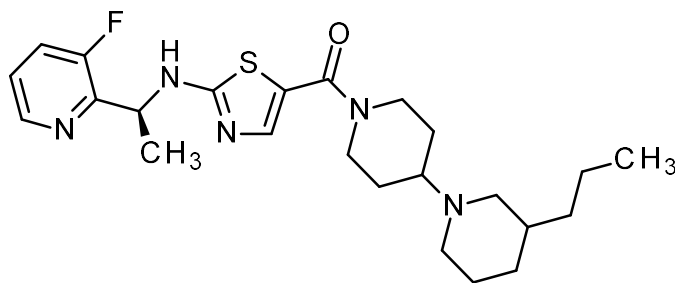
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,96$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 444$  [M-H]<sup>-</sup>

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0,120 (0,53), 0,117 (0,54), 0,841 (4,91), 0,856 (10,82),  
 10 0,871 (5,76), 1,160 (1,01), 1,179 (1,28), 1,193 (1,15), 1,207 (1,09), 1,218 (1,11), 1,233 (1,09), 1,327  
 (0,49), 1,341 (0,55), 1,457 (16,00), 1,471 (15,88), 1,584 (0,49), 1,598 (0,49), 1,707 (1,36), 1,729  
 (1,31), 1,802 (0,67), 2,892 (1,77), 4,283 (1,35), 5,264 (0,42), 5,278 (1,64), 5,292 (2,47), 5,307 (1,62),  
 5,320 (0,41), 7,361 (3,40), 7,379 (2,02), 7,388 (3,12), 7,396 (3,57), 7,404 (3,56), 7,413 (2,16), 7,673  
 (2,27), 7,675 (2,31), 7,690 (2,27), 7,693 (3,00), 7,696 (2,44), 7,710 (2,04), 7,713 (1,98), 8,394 (2,26),  
 15 8,397 (3,83), 8,400 (2,42), 8,403 (2,43), 8,406 (3,78), 8,409 (2,19), 8,641 (1,48), 8,656 (1,47).

$[\alpha]_D^{20} = -35,92^\circ$  (c = 0,270, metanol).

Ejemplo 102

20 (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-propil[1,4'-bipiperidina]-1'-  
 il)metanona (mezcla de diastereómeros)



A una solución de ácido 2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxílico (80,0 mg, 299 µmol) y clorhidrato de *rac*-3-propil-1,4'-bipiperidina (73,9 mg, 299 µmol) en 3 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (210 µl, 1,2 mmol) y anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (230 µl, 50 % de pureza, 390 µmol), y la mezcla se agitó a

5 temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 250 x 30 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron. El residuo se aplicó a

10 Isolute® y se purificó utilizando un cartucho Biotage (28 g Sfähr NH; gradiente DCM/MeOH: 2-20 % de MeOH; tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, y se secaron a alto vacío. Esto proporcionó 31,0 mg (100 % de pureza, 23 % del teórico) del compuesto objetivo.

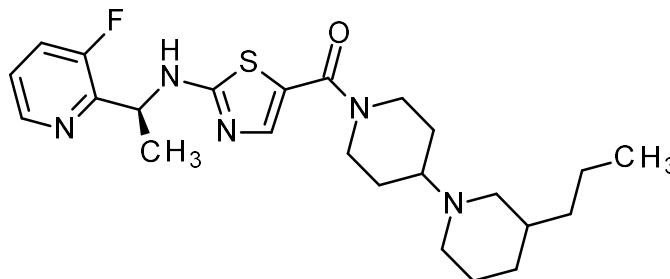
LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,07 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 460  $[M+H]^+$

15 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,768 (0,99), 0,806 (1,20), 0,820 (6,80), 0,838 (16,00), 0,856 (7,94), 1,054 (0,55), 1,069 (0,83), 1,088 (1,84), 1,107 (2,18), 1,134 (1,95), 1,152 (1,31), 1,168 (0,68), 1,226 (0,97), 1,244 (2,75), 1,262 (4,16), 1,281 (3,84), 1,301 (1,96), 1,320 (2,26), 1,350 (2,88), 1,383 (2,54), 1,448 (12,33), 1,466 (12,25), 1,551 (1,37), 1,584 (1,07), 1,638 (1,20), 1,699 (2,68), 1,738 (2,74), 1,765 (2,41), 1,791 (1,24), 2,027 (0,98), 2,054 (1,65), 2,078 (0,96), 2,365 (0,82), 2,709

20 (2,30), 2,730 (2,42), 2,748 (1,85), 2,863 (1,95), 3,225 (0,56), 3,255 (0,60), 3,282 (0,84), 3,288 (0,82), 3,297 (0,88), 3,311 (4,93), 3,321 (3,08), 3,403 (1,64), 3,416 (2,38), 3,447 (0,90), 3,472 (0,87), 3,503 (0,49), 3,538 (0,41), 3,595 (0,74), 4,214 (2,51), 4,248 (2,41), 5,263 (1,55), 5,282 (2,32), 5,299 (1,53), 7,326 (12,52), 7,368 (1,43), 7,379 (2,59), 7,389 (2,92), 7,399 (2,98), 7,410 (1,73), 7,662 (1,98), 7,684 (2,79), 7,706 (1,67), 8,389 (3,35), 8,401 (3,27), 8,596 (3,70), 8,616 (3,58).

## 25 **Ejemplo 103 y Ejemplo 104**

(2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-propil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



- 30 mg de la mezcla de diastereómeros de (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-propil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona (Ejemplo 102) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IG 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 60 °C, detección: 220 nm]. Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 103 (diastereómero 1):

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-propil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona

- 10 Rendimiento: 13 mg

$t_R$  = 10,468 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: 250 x 4,6 mm rellenos con Daicel Chiralcel IG, 5  $\mu$ m, tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 60 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,05 min; MS (ESIneg):  $m/z$  = 458 [M-H]<sup>-</sup>

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,748 (0,41), 0,769 (0,92), 0,778 (0,93), 0,799 (1,03), 0,807 (1,12), 0,820 (6,72), 0,838 (16,00), 0,856 (7,86), 1,055 (0,54), 1,073 (0,79), 1,089 (1,74), 1,107 (1,98), 1,115 (1,58), 1,127 (1,34), 1,135 (1,81), 1,152 (1,22), 1,169 (0,67), 1,184 (0,46), 1,226 (0,90), 1,244 (2,64), 1,263 (3,86), 1,282 (3,48), 1,299 (1,78), 1,319 (2,11), 1,350 (2,71), 1,382 (2,36), 1,450 (11,95), 1,467 (11,91), 1,551 (1,30), 1,584 (0,98), 1,638 (1,08), 1,697 (2,41), 1,728 (2,10), 1,740 (2,05), 1,767 (2,22), 1,792 (1,20), 2,028 (0,85), 2,049 (1,49), 2,056 (1,48), 2,078 (0,82), 2,442 (0,79), 2,470 (1,50), 2,709 (1,60), 2,729 (2,13), 2,746 (1,66), 2,833 (0,96), 2,862 (1,69), 2,893 (0,96), 3,297 (0,48), 3,303 (0,57), 3,376 (0,46), 4,216 (2,30), 4,249 (2,21), 5,267 (1,40), 5,284 (2,17), 5,302 (1,40), 7,328 (13,21), 7,368 (1,49), 7,379 (2,54), 7,389 (2,93), 7,399 (3,01), 7,410 (1,81), 7,660 (1,94), 7,663 (2,04), 7,681 (1,89), 7,686 (2,59), 7,689 (2,19), 7,707 (1,74), 7,710 (1,74), 8,387 (1,91), 8,390 (3,27), 8,394 (2,16), 8,398 (2,06), 8,402 (3,21), 8,405 (1,95), 8,597 (3,48), 8,617 (3,40).

$[\alpha]_D^{20} = -34,67^\circ$  (c = 0,250, metanol).

Ejemplo 104 (diastereómero 2):

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-propil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona

Rendimiento: 13 mg

$t_R = 12,178$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: 250 x 4,6 mm rellenos con Daicel Chiralcel IG, 5  $\mu$ m, tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 60 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

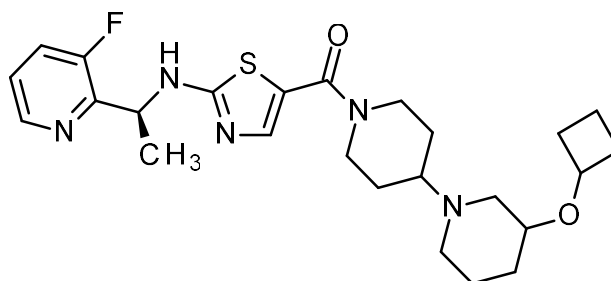
5 LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,05$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 458$  [M-H]<sup>-</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,779 (0,87), 0,807 (1,04), 0,821 (6,66), 0,839 (16,00), 0,857 (7,88), 1,056 (0,51), 1,073 (0,73), 1,090 (1,66), 1,108 (1,90), 1,116 (1,52), 1,127 (1,29), 1,136 (1,75), 1,153 (1,20), 1,170 (0,65), 1,185 (0,44), 1,227 (0,84), 1,245 (2,53), 1,264 (3,75), 1,283 (3,48), 1,300 (1,62), 1,323 (2,08), 1,354 (2,67), 1,375 (2,03), 1,383 (2,27), 1,450 (11,80), 1,467 (11,77),  
10 1,553 (1,25), 1,584 (0,92), 1,638 (1,02), 1,699 (2,35), 1,739 (2,06), 1,766 (2,11), 1,792 (1,15), 2,029 (0,84), 2,052 (1,41), 2,079 (0,79), 2,443 (0,71), 2,472 (1,44), 2,709 (1,56), 2,732 (2,18), 2,747 (1,46), 2,834 (0,97), 2,865 (1,70), 2,894 (0,96), 3,370 (0,91), 3,380 (0,76), 4,216 (2,20), 4,248 (2,12), 5,267 (1,37), 5,284 (2,08), 5,302 (1,34), 7,328 (13,29), 7,368 (1,51), 7,379 (2,54), 7,389 (2,92), 7,400 (2,96), 7,411 (1,76), 7,661 (1,93), 7,664 (1,96), 7,681 (1,88), 7,686 (2,51), 7,690 (2,06), 7,707 (1,71),  
15 7,711 (1,64), 8,387 (1,94), 8,390 (3,24), 8,394 (2,00), 8,399 (2,02), 8,402 (3,12), 8,406 (1,75), 8,598 (3,41), 8,617 (3,33).

$[\alpha]_D^{20} = -36,54^\circ$  (c = 0,260, metanol).

### **Ejemplo 105**

20 (3-(ciclobutiloxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*mezcla de diastereómeros*)



A una solución de ácido 2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-carboxílico  
25 (80,0 mg, 299  $\mu$ mol) y clorhidrato de *rac*-3-(ciclobutiloxi)-1,4'-bipiperidina (82,3 mg, 299  $\mu$ mol) en

3 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (210 µl, 1,2 mmol) y anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (230 µl, 50 % de pureza, 390 µmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 µm, 250 x 30 mm, eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron. El residuo se aplicó a Isolute® y se purificó utilizando un cartucho Biotage (28 g Sfähr NH; gradiente DCM/MeOH: 2-20 % de MeOH; tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, y se secaron a alto vacío. Esto proporcionó 67,0 mg (100 % de pureza, 46 % del teórico) del compuesto objetivo.

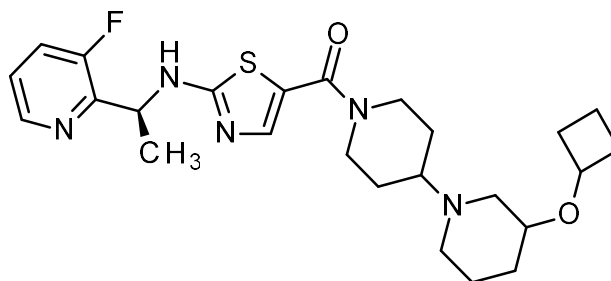
LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,03 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 488  $[M+H]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,999 (0,55), 1,020 (1,28), 1,055 (1,42), 1,076 (0,69), 1,231 (0,40), 1,281 (1,36), 1,311 (3,45), 1,341 (3,95), 1,362 (2,13), 1,368 (2,57), 1,388 (2,68), 1,395 (1,69), 1,408 (1,60), 1,414 (2,95), 1,434 (1,96), 1,449 (16,00), 1,466 (15,89), 1,529 (0,85), 1,553 (2,27), 1,578 (3,76), 1,604 (2,01), 1,692 (3,40), 1,721 (3,05), 1,759 (2,67), 1,779 (3,38), 1,784 (3,55), 1,805 (3,63), 1,830 (2,01), 1,897 (1,78), 1,921 (3,06), 1,946 (1,88), 2,015 (1,20), 2,038 (2,17), 2,082 (1,73), 2,101 (3,32), 2,113 (2,68), 2,118 (2,97), 2,142 (1,29), 2,327 (0,41), 2,619 (1,86), 2,647 (1,69), 2,709 (0,41), 2,853 (3,80), 3,199 (0,79), 3,210 (1,26), 3,233 (2,40), 3,245 (1,89), 3,257 (1,54), 3,302 (1,32), 3,319 (1,37), 3,399 (1,73), 3,410 (1,30), 3,946 (0,66), 3,964 (2,30), 3,982 (3,24), 4,001 (2,21), 4,018 (0,62), 4,216 (3,27), 4,249 (3,18), 5,246 (0,52), 5,265 (2,01), 5,282 (3,01), 5,300 (1,96), 5,317 (0,49), 5,747 (0,53), 7,329 (15,59), 7,367 (1,84), 7,378 (3,37), 7,388 (3,77), 7,399 (3,89), 7,409 (2,15), 7,658 (2,46), 7,661 (2,54), 7,683 (3,63), 7,705 (2,18), 7,708 (2,10), 8,389 (4,38), 8,400 (4,20), 8,598 (4,78), 8,617 (4,65).

25

### **Ejemplo 106 y Ejemplo 107**

(3-ciclobutiloxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



67 mg de la mezcla de diastereómeros de [3-(ciclobutiloxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 105) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IG, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 60 °C, detección: 220 nm]. Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 106 (diastereómero 1):

(3-ciclobutiloxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

Rendimiento: 27 mg

$t_R$  = 13,954 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: 250 x 4,6 mm rellenos con Daicel Chiralcel IG, 5  $\mu$ m, tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 60 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,99 min; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z = 486 [M-H]<sup>-</sup>

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,117 (0,44), 1,011 (0,49), 1,028 (1,22), 1,036 (1,16), 1,048 (1,18), 1,056 (1,33), 1,072 (0,64), 1,081 (0,55), 1,293 (1,12), 1,298 (1,17), 1,315 (3,21), 1,340 (3,55), 1,358 (1,38), 1,364 (1,45), 1,373 (1,59), 1,379 (1,43), 1,390 (0,66), 1,395 (2,47), 1,400 (1,54), 1,411 (1,50), 1,416 (2,84), 1,421 (0,84), 1,432 (1,57), 1,437 (1,31), 1,453 (16,00), 1,467 (15,69), 1,541 (0,73), 1,560 (2,06), 1,580 (3,16), 1,594 (1,65), 1,601 (1,62), 1,613 (1,40), 1,695 (3,18), 1,719 (2,82), 1,744 (0,73), 1,749 (0,83), 1,753 (0,61), 1,765 (1,98), 1,768 (2,24), 1,784 (3,08), 1,788 (3,12), 1,804 (3,01), 1,808 (3,22), 1,823 (1,73), 1,828 (1,57), 1,906 (1,72), 1,926 (2,87), 1,945 (1,81), 2,024 (1,15), 2,041 (2,06), 2,046 (2,05), 2,063 (1,16), 2,091 (1,36), 2,095 (1,29), 2,104 (2,62), 2,107 (2,95), 2,116 (2,67), 2,125 (2,76), 2,137 (1,17), 2,141 (1,21), 2,628 (1,81), 2,649 (1,64), 2,859 (3,57), 2,871 (2,88), 3,208 (0,58), 3,217 (1,11), 3,226 (1,40), 3,236 (1,93), 3,245 (1,37), 3,255 (1,09), 3,263 (0,58),

3,958 (0,62), 3,972 (2,26), 3,986 (3,03), 4,002 (2,20), 4,016 (0,60), 4,223 (3,03), 4,249 (2,93), 5,259 (0,47), 5,273 (1,81), 5,287 (2,74), 5,302 (1,80), 5,316 (0,46), 7,333 (15,78), 7,376 (1,76), 7,385 (3,12), 7,393 (3,53), 7,401 (3,54), 7,410 (2,02), 7,670 (2,30), 7,672 (2,30), 7,687 (2,38), 7,690 (3,23), 7,693 (2,47), 7,708 (2,07), 7,710 (1,98), 8,395 (3,98), 8,397 (2,58), 8,404 (3,86), 8,609 (4,59), 8,624 (4,40).

$[\alpha]_D^{20} = -26,67^\circ$  (c = 0,285, metanol).

Ejemplo 107 (diastereómero 2):

(3-ciclobutiloxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil}amino)-1,3-tiazol-5-il)metanona

10

Rendimiento: 28 mg

$t_R$  = 15,616 min; pureza química > 99 %; > 98,5 % ed

[Columna: 250 x 4,6 mm rellenos con Daicel Chiralcel IG, 5  $\mu$ m, tasa de flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 60  $^\circ$ C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

15 LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,00 min; MS (ESI<sup>neg</sup>): m/z = 486 [M-H]<sup>-</sup>

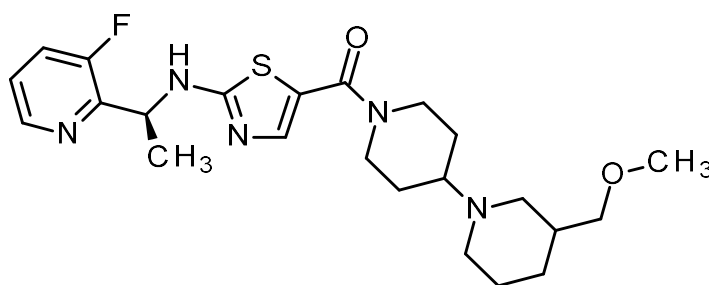
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,117 (0,55), 1,011 (0,42), 1,027 (0,98), 1,036 (0,93), 1,048 (0,95), 1,056 (1,08), 1,072 (0,53), 1,080 (0,43), 1,293 (0,99), 1,318 (2,67), 1,342 (2,83), 1,358 (1,31), 1,366 (1,20), 1,373 (1,39), 1,379 (1,38), 1,389 (0,58), 1,395 (2,29), 1,400 (1,39), 1,410 (1,36), 1,416 (2,61), 1,421 (0,70), 1,431 (1,43), 1,437 (1,18), 1,453 (14,60), 1,467 (14,21), 1,541 (0,58), 1,558 (1,53), 1,560 (1,65), 1,562 (1,25), 1,564 (0,99), 1,579 (2,52), 1,581 (2,28), 1,584 (1,92), 1,594 (1,32), 1,599 (1,28), 1,605 (1,14), 1,613 (1,09), 1,695 (2,45), 1,717 (2,16), 1,744 (0,61), 1,749 (0,68), 1,753 (0,49), 1,760 (0,85), 1,765 (1,55), 1,768 (1,73), 1,772 (1,36), 1,779 (1,47), 1,784 (2,44), 1,788 (2,51), 1,792 (1,62), 1,800 (1,56), 1,804 (2,26), 1,807 (2,43), 1,819 (1,19), 1,823 (1,33), 1,828 (1,19), 1,840 (0,96), 1,905 (1,42), 1,924 (2,20), 1,944 (1,44), 2,025 (0,88), 2,042 (1,62), 2,047 (1,62), 2,064 (0,96), 2,091 (1,10), 2,095 (1,03), 2,104 (1,99), 2,107 (2,28), 2,111 (1,90), 2,114 (1,72), 2,116 (2,10), 2,121 (1,99), 2,125 (2,15), 2,127 (1,84), 2,129 (1,68), 2,137 (0,90), 2,141 (0,95), 2,144 (0,69), 2,520 (1,10), 2,523 (1,02), 2,627 (1,35), 2,633 (1,18), 2,636 (1,21), 2,640 (1,13), 2,648 (1,28), 2,860 (2,61), 2,873 (2,24), 3,216 (0,91), 3,226 (1,13), 3,235 (2,11), 3,248 (1,22), 3,254 (0,97), 3,958 (0,53), 3,972 (1,93), 3,986 (2,55), 3,988 (2,51), 4,002 (1,87), 4,016 (0,52), 4,223 (2,32), 4,249 (2,25), 5,273 (1,49), 5,288 (2,28), 5,301 (1,49), 7,333 (16,00), 7,376 (1,78), 7,385 (2,90), 7,393 (3,40), 7,401 (3,37), 7,410 (2,10), 7,670 (2,21), 7,672 (2,26), 7,686 (2,17), 7,690 (2,77), 7,693 (2,34), 7,707 (2,01), 7,710 (1,94),

8,392 (2,12), 8,395 (3,58), 8,398 (2,19), 8,401 (2,22), 8,404 (3,51), 8,407 (1,95), 8,609 (4,03), 8,624 (3,87).

$[\alpha]_D^{20} = -41,15^\circ$  ( $c = 0,260$ , metanol).

### **Ejemplo 108**

- 5 (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*mezcla de diastereómeros*)



- 92 mg (229  $\mu$ mol) de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona  
 10 (*racémica*) y 97 mg (457  $\mu$ mol) de diclorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina se disolvieron en 2,2 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,2 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa.

Método:

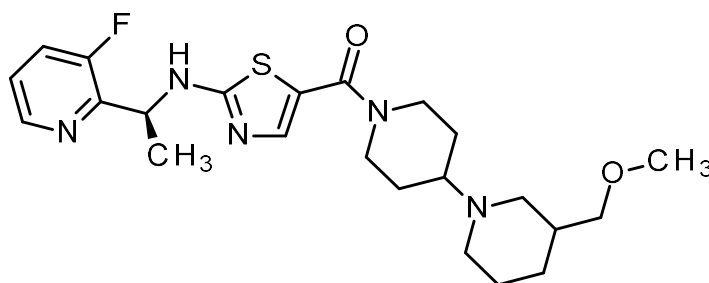
- 15 Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18, 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: 2 % de amoníaco en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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  
 20 a 39 ml, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

Se obtuvieron 36 mg (34 % del teórico, 77  $\mu$ mol) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,83$  min;  $m/z = 462$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- 25 **Ejemplo 109 y Ejemplo 110**

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



- 60 mg de la mezcla de diastereómeros de (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (Ejemplo 108) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IB, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 40 °C, detección: 210 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

10 Ejemplo 109 (*diastereómero 1*):

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona

Rendimiento: 19 mg

- 15  $t_R = 1,32$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak IB-3 3  $\mu$ m 4.6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,83$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 460$  [M-H]<sup>-</sup>.

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,82-0,97 (m, 1H), 1,21-1,50 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 3H), 1,88 (br. t, 1H), 2,09 (br. t, 1H), 2,42-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 3H), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 4,23 (br. d, 2H), 5,24-5,34 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -26,67^\circ$  (c = 0,315, metanol).

Ejemplo 110 (diastereómero 2):

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)(3-(metoximetil)[1,4'-bipiperidina]-1'-il)metanona

5 Rendimiento: 19 mg

$t_R = 3,27$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak IB-3 3  $\mu$ m 4.6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

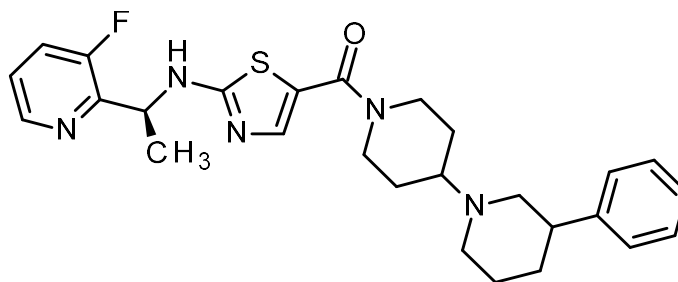
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,82$  min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 460$  [M-H]<sup>-</sup>.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,82-0,97 (m, 1H), 1,21-1,50 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,53-1,64 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 3H), 1,88 (br. t, 1H), 2,09 (br. t, 1H), 2,42-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,76-2,93 (m, 3H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 4,23 (br. d, 2H), 5,24-5,34 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).
- 15  $[\alpha]_D^{20} = -29,40^\circ$  (c = 0,305, metanol).

Ejemplo 111

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-fenil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (mezcla de diastereómeros)

20



- 186 mg (0,43 mmol) de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-fenil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona (*racémica*) y 182 mg (0,86 mmol) de diclorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina se disolvieron en 1,2 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,37 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche.
- 5 Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa.

Método:

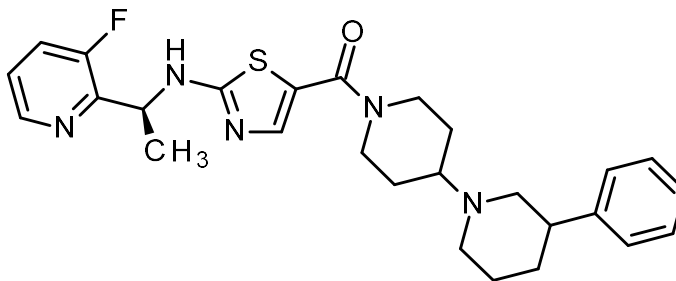
- Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18, 5 µm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: 2 % de amoníaco en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-
- 10 400 nm, inyección en 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, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

De esta forma se obtuvieron 99 mg (47 % del teórico, 0,20 mmol) del compuesto del título.

- 15 LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,11$  min;  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 112 y Ejemplo 113**

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-fenil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



20

- 95 mg de la mezcla de diastereómeros de (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-fenil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (Ejemplo 111) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IF 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 50 °C,
- 25 detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 112 (diastereómero 1):

(2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-fenil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

5 Rendimiento: 34 mg

$t_R = 3,96$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak IF-3 3  $\mu$ m 4.6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,12$  min; MS (ESI<sup>-</sup>neg): m/z = 492 [M-H]<sup>-</sup>.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 1,30-1,48 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,66-1,84 (m, 4H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,47-2,60 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,62-2,73 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 4H), 4,24 (br. d, 2H), 5,23-5,33 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 8,37-8,42 (m, 1H), 8,60 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -47,41^\circ$  (c = 0,270, metanol).

15 Ejemplo 113 (diastereómero 2):

(2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-fenil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

Rendimiento: 33 mg

20  $t_R = 5,41$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak IF-3 3  $\mu$ m 4.6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

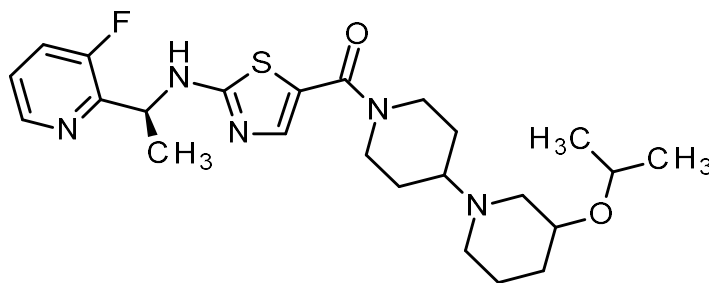
LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,12$  min; MS (ESI<sup>-</sup>neg): m/z = 492 [M-H]<sup>-</sup>.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 1,30-1,48 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,48-1,62 (m, 1H), 1,66-1,84 (m, 4H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,47-2,61 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,62-2,73 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 4H), 4,24 (br. d, 2H), 5,23-5,33 (m, 1H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 8,37-8,43 (m, 1H), 8,60 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -28,93^\circ$  ( $c = 0,265$ , metanol).

### **Ejemplo 114**

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-isopropoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*mezcla de diastereómeros*)



145 mg (348  $\mu\text{mol}$ ) de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-isopropoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*racémica*) y 148 mg (696  $\mu\text{mol}$ ) de diclorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina se disolvieron en 1,2 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,3 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa.

Método:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex, C18 5  $\mu\text{m}$ , 100 x 30 mm.

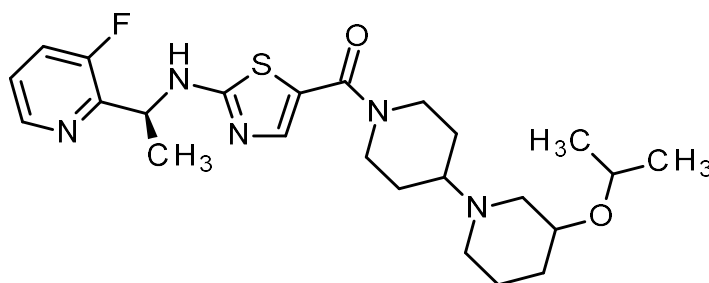
15 Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en columna (inyección completa); Perfil de gradiente: eluyente A (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, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

Se obtuvieron 77 mg (44 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,95$  min;  $m/z = 476$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 115 y Ejemplo 116**

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-isopropoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



70 mg de la mezcla de diastereómeros de (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-isopropoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (Ejemplo 114) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 70 % de n-heptano y 30 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 30 °C, detección: 300 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

10 Ejemplo 115 (*diastereómero 1*):

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-isopropoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

Rendimiento: 16 mg

15  $t_R$  = 12,68 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m 4,6 mm x 250 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 300 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 70 % de n-heptano y 30 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,92 min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z$  = 474 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,96-1,10 (m, 7H, dentro de 1,04 (d, 6H)), 1,16-1,42 (m, 4H), 1,46 (d, 3H), 1,61 (br. d, 1H), 1,72 (br. d, 2H), 1,79-1,95 (m, 2H), 2,03 (br. t, 1H), 2,66 (br. d, 1H), 2,80-2,97 (m, 3H), 3,24-3,43 (m, 1H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 3,61-3,72 (m, 1H), 4,24 (br. d, 2H), 5,29 (quin., 1H), 7,34 (s, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

Ejemplo 116 (diastereómero 2):

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[3-isopropoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

5 Rendimiento: 9 mg

$t_R$  = 16,91 min; pureza química > 99 %; > 98 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m 4,6 mm x 250 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 300 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 70 % de n-heptano y 30 % de etanol + 0,2 % de DEA].

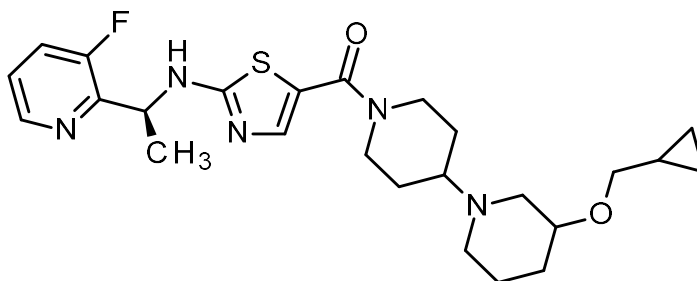
LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,92 min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z$  = 474 [M-H]<sup>-</sup>.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,96-1,09 (m, 7H, dentro de 1,04 (d, 6H)), 1,14-1,41 (m, 4H), 1,46 (d, 3H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,72 (br. d, 2H), 1,78-1,94 (m, 2H), 2,03 (br. t, 1H), 2,66 (br. d, 1H), 2,79-2,95 (m, 3H), 3,24-3,43 (m, 1H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 3,61-3,74 (m, 1H), 4,24 (br. d, 2H), 5,23-5,34 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,69 (ddd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

15

Ejemplo 117

[3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (mezcla de diastereómeros)



20

109 mg (254  $\mu$ mol) de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona (*racémica*) y 108 mg (509  $\mu$ mol) de diclorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina se disolvieron en 2,3 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,2 ml de *N,N*-

diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa.

Método:

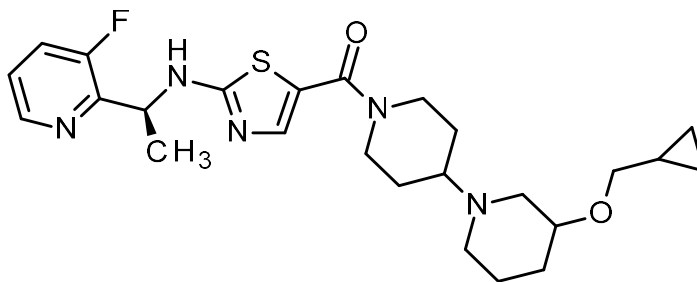
- 5 Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex, C18 5 µm, 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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
- 10 B, de 7 ml a 31 ml, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

Se obtuvieron 52 mg (42 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,98$  min;  $m/z = 488$  (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 118 y Ejemplo 119**

[3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*diastereómeros 1 y 2*)



- 60 mg de la mezcla de diastereómeros de [3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (Ejemplo 117) se separaron en
- 20 diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IB 5 µm, 250 x 20 mm; eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 50 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 118 (diastereómero 1):

[3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

5 Rendimiento: 16 mg

$t_R$  = 1,48 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak IB-3 3  $\mu$ m 4.6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,97 min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z$  = 486 [M-H]<sup>-</sup>.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,08-0,16 (m, 2H), 0,38-0,47 (m, 2H), 0,86-0,98 (m, 1H), 0,98-1,11 (m, 1H), 1,27-1,42 (m, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,71 (br. d, 2H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,07 (br. t, 1H), 2,45-2,58 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,65 (br. d, 1H), 2,86 (br. t, 2H), 2,95 (br. d, 1H), 3,24 (d, 3H), 4,24 (br. d, 2H), 5,24-5,34 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 8,37-8,43 (m, 1H), 8,61 (d, 1H).
- 15  $[\alpha]_D^{20}$  = -27,84° (c = 0,255, metanol).

Ejemplo 119 (diastereómero 2):

[3-(ciclopropilmetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il](2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona

20 Rendimiento: 16 mg

$t_R$  = 4,25 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak IB-3 3  $\mu$ m 4.6 mm x 50 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 220 nm, temp.: 30 °C, eluyente: 50 % de n-heptano y 50 % de etanol + 0,2 % de DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,96 min; MS (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z$  = 486 [M-H]<sup>-</sup>.

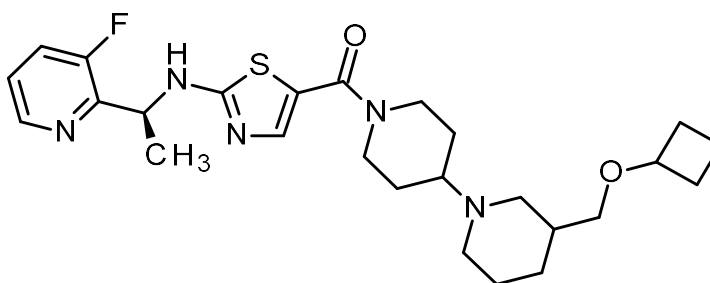
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,08-0,16 (m, 2H), 0,38-0,46 (m, 2H), 0,87-0,98 (m, 1H), 0,98-1,11 (m, 1H), 1,26-1,42 (m, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,71 (br. d, 2H), 1,83-1,97 (m, 2H), 2,07 (br. t, 1H), 2,45-2,58 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,65 (br. d, 1H), 2,86

(br. t, 2H), 2,95 (br. d, 1H), 3,24 (d, 3H), 4,24 (br. d, 2H), 5,24-5,34 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -43,21^\circ$  (c = 0,270, metanol).

## 5 **Ejemplo 120**

{3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidina]-1'-il}(2-{[(1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)metanona (*mezcla de diastereómeros*)



- 10 50 mg (113  $\mu$ mol) de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il){3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il}metanona (*racémica*) y 48 mg (226  $\mu$ mol) de diclorhidrato de (1S)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina se disolvieron en 1,6 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,1 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por
- 15 HPLC preparativa.

Método:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex, C18 5  $\mu$ m, 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud

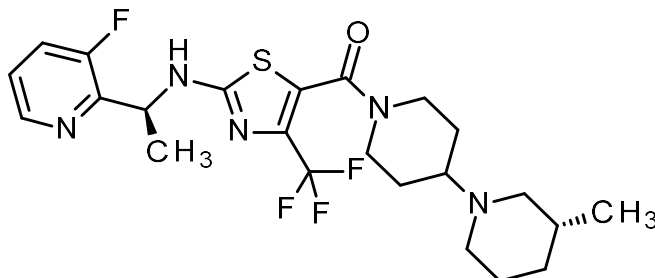
20 de onda: 200-400 nm, inyección en columna (inyección completa); Perfil de gradiente: eluyente A (0 a 2 min) 70 ml, eluyente B (0 a 2 min) 0 ml, eluyente A (2 a 10 min) de 70 ml a 0 ml, y eluyente B, de 0 ml a 70 ml, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

Se obtuvieron 15 mg (26 % del teórico) del compuesto del título.

- 25 LC-MS (Método 3):  $t_R = 1,67$  min;  $m/z = 502$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 121**

[2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il][(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



5

142 mg (0,32 mmol) de [2-bromo-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il][(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y 137 mg (0,65 mmol) de diclorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina se disolvieron en 1,9 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,23 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa.

Método:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18, 5 µm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: 2 % de amoníaco en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

Se obtuvieron 71 mg (0,13 mmol, 20 % del teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 1,11$  min;  $m/z = 500$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

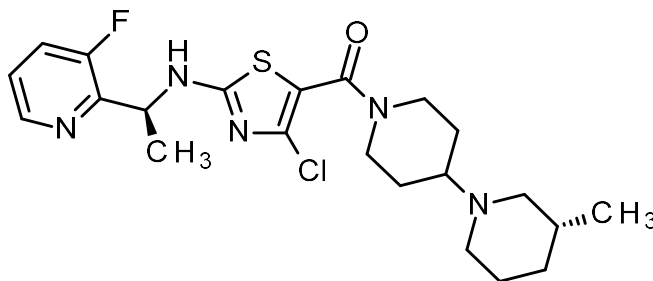
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,73-0,87 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,20-1,44 (m, 3H), 1,44-1,66 (m, 6H, dentro de 1,48 (d, 3H)), 1,66-1,80 (m, 3H), 2,02 (br. t, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,64-2,78 (m, 3H), 2,90-3,08 (m, 1H), 3,46-3,68 (m, 1H), 4,24-4,47 (m, 1H), 5,27 (quin., 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,68-7,76 (m, 1H), 8,40-8,45 (m, 1H), 8,83 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -7,10^\circ$  (c = 0,310, metanol).

**Ejemplo 122**

(4-cloro-2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona

5



- 200 mg (0,49 mmol) de (2-bromo-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y 210 mg (0,98 mmol) de diclorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina se disolvieron en 2,5 ml de 1-metil-2-pirrolidona, y se añadieron 0,26 ml de *N,N*-diisopropiletilamina.
- 10 A continuación, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa.

**Método:**

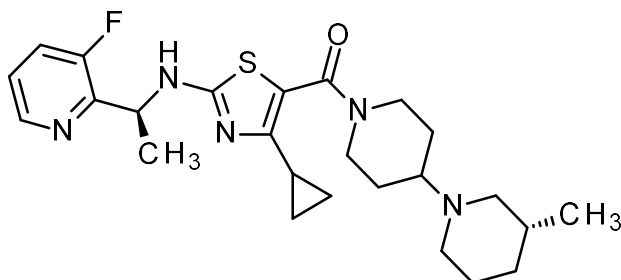
- Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18, 5 µm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: 2 % de amoníaco en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua
- 15 (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.
- 20 Se obtuvieron 75 mg (0,16 mmol, 33 % del teórico) del compuesto del título.
- LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,99$  min;  $m/z = 466/468$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,74-0,87 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,26-1,42 (m, 3H), 1,42-1,66 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,68-1,78 (m, 3H), 2,02 (br. t, 1H), 2,41-2,52 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,65-2,77 (m, 2H), 2,81-2,98 (m, 2H), 3,93-4,12 (m, 2H), 5,24
- 25 (quin., 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H), 8,39-8,46 (m, 1H), 8,73 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -39,64^\circ$  (c = 0,280, metanol).

**Ejemplo 123**

(4-ciclopropil-2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



5

194 mg (0,47 mmol) de (2-bromo-4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y 200 mg (0,94 mmol) de diclorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina se disolvieron en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,33 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró a sequedad a presión reducida. Se encontró epimerización parcial y, por lo tanto, el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa quiral.

95 mg (0,20 mmol) de la mezcla de diastereómeros de (4-ciclopropil-2-{{[(1*SR*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (88 % ed) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: n-heptano/(isopropanol + 0,2 % de dietilamina) 70:30; tasa de flujo: 25 ml/min; Detección UV: 210 nm). temperatura: 40 °C]:

Esto proporcionó 67 mg (43 % del teórico, pureza > 99 %) del compuesto del título (4-ciclopropil-2-{{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona).

20  $t_R$  = 2,39 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Chiralpak OX-3, 3 µm, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/isopropanol + 0,2 % de dietilamina 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,11 min;  $m/z$  = 472 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,53-0,63 (m, 1H), 0,68-0,90 (m, 7H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,21-1,46 (m, 6H, dentro de 1,43 (d, 3H)), 1,46-1,66 (m, 3H), 1,68-1,82 (m, 4H), 1,97-2,08 (m,

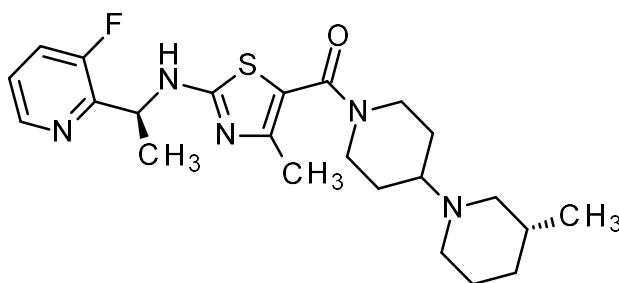
25

1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,85 (br. t, 2H), 4,10 (br. d, 2H), 5,06-5,16 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 8,35-8,41 (m, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = -30,48^\circ$  (c = 0,280, metanol).

## 5 **Ejemplo 124**

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



- 10 200 mg (0,52 mmol) de (2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y 183 mg (1,04 mmol) de clorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina (1:1) se disolvieron en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,27 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró a sequedad a presión reducida. Se encontró
- 15 epimerización parcial y, por lo tanto, el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa quiral.

- 56 mg (0,13 mmol) de la mezcla de diastereómero de (2-{[(1*SR*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (87,6 % ed) se separaron en diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: n-heptano/(isopropanol + 0,2 % de dietilamina) 70:30; tasa de flujo: 25
- 20 ml/min; Detección UV: 210 nm). temperatura: 40 °C]:

Esto proporcionó 41 mg (25 % del teórico) del compuesto del título ((2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona).

$t_R = 2,497$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

- [Columna: Chiralpak OX-3, 3 µm, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/isopropanol + 0,2 % de dietilamina 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; Detección UV: 220 nm].
- 25

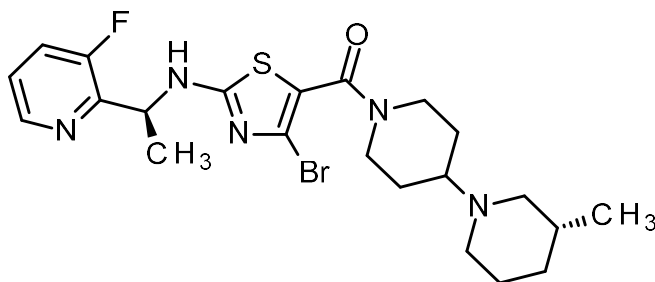
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,85$  min;  $m/z = 446$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,75-0,87 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,22-1,48 (m, 6H, dentro de 1,45 (d, 3H)), 1,48-1,66 (m, 3H), 1,68-1,81 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 4H, dentro de 2,06 (s, 3H)), 2,43-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,83 (br. t, 2H), 4,05 (br. d, 2H), 5,21-5,31 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,39-8,44 (m, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -43,93^\circ$  (c = 0,280, metanol).

### **Ejemplo 125**

- 10 (4-bromo-2-[[[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino]-1,3-tiazol-5-il][(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona



- 200 mg (0,44 mmol) de (2,4-dibromo-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona y 189 mg (0,87 mmol) de diclorhidrato de (1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanamina se disolvieron en 2 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron 0,23 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación, la mezcla de reacción (recipiente cerrado) se agitó a 140 °C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa.

Método:

- 20 Instrumento: Sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18, 5  $\mu$ m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: 2 % de amoníaco en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda 200-400 nm, inyección en columna (inyección completa). Perfil de gradiente: eluyente A (0-2 min) 47 ml, eluyente B (0-2 min) 23 ml; eluyente A (2-10 min) de 47 ml a 23 ml y eluyente B (10 a 12 min)

de 23 ml a 47 ml, eluyente A 0 ml y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.

Se obtuvieron 95 mg (0,19 mmol, 42 % del teórico) del compuesto del título.

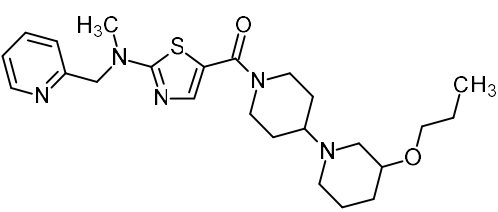
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,97$  min;  $m/z = 510/512$  (M+H)<sup>+</sup>.

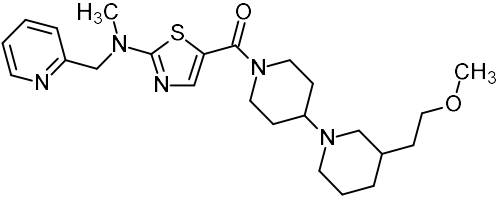
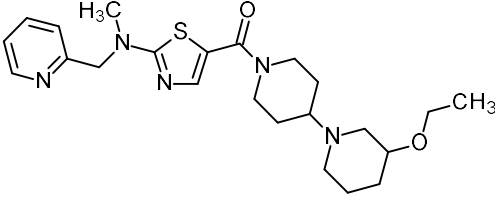
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,73-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,27-1,67 (m, 9H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,68-1,80 (m, 3H), 2,02 (br. t, 1H), 2,40-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,65-2,77 (m, 2H), 2,79-2,96 (m, 2H), 3,90-4,16 (m, 2H), 5,24 (quin., 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,67-7,77 (m, 1H), 8,38-8,46 (m, 1H), 8,83 (d, 1H).

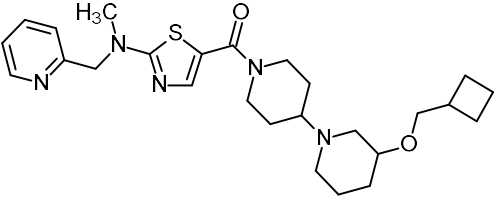
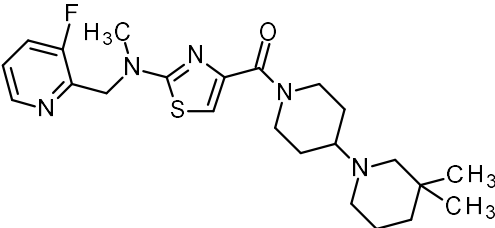
$[\alpha]_D^{20} = -45,08^\circ$  (c = 0,295, metanol).

10

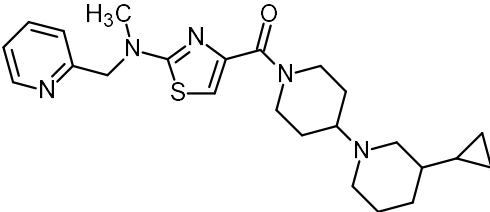
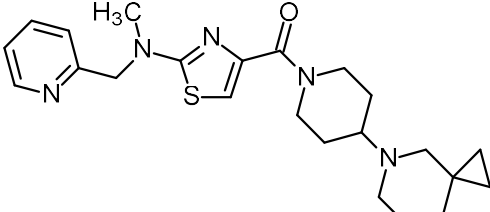
De manera análoga a los Ejemplos 1, 2 y 25 a 27, los siguientes compuestos de los Ejemplos 126 a 130 se prepararon a partir de los materiales de partida especificados respectivamente:

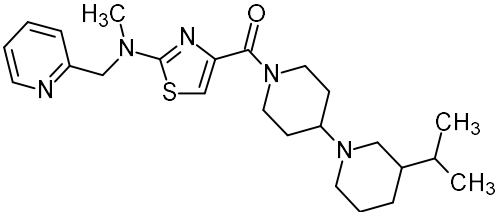
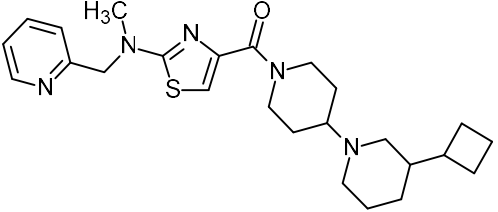
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 126     | <p>{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[3-propoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona<br/>(racémica)</p>  <p>a partir de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-propoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (racémica) y <i>N</i>-metil-1-(piridin-2-il)metanamina</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0,84 (t, 3H), 0,97-1,11 (m, 1H), 1,28-1,52 (m, 5H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,74 (br. d, 2H), 1,85-1,98 (m, 2H), 2,08 (br. t, 1H), 2,47-2,60 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,66 (br. d, 1H), 2,83-3,01 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 4,28 (br. d, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (Método 4):<br/><math>t_R = 0,92</math> min; <math>m/z = 458</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

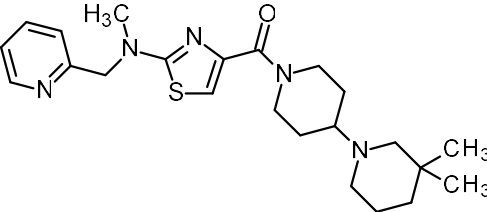
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 127     | <p>[3-(2-metoxietil)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>a partir de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-(2-metoxietil)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (<i>racémica</i>) y <i>N</i>-metil-1-(piridin-2-il)metanamina</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0,77-0,92 (m, 1H), 1,28-1,45 (m, 5H), 1,45-1,62 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,74 (br. d, 2H), 1,83 (t, 1H), 2,08 (br. t, 1H), 2,43-2,54 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,66 (br. d, 1H), 2,73 (br. t, 2H), 2,91 (br. t, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,32 (t, 2H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 4,28 (br. (d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (Método 1):</p> <p>t<sub>R</sub> = 0,80 min; m/z = 458 (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 128     | <p>[3-etoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>a partir de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-etoxi[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (<i>racémica</i>) y <i>N</i>-metil-1-(piridin-2-il)metanamina</p>                 | <p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0,98-1,11 (m, 4H, dentro de 1,07 (t, 3H)), 1,27-1,45 (m, 3H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,74 (br. d, 2H), 1,85-1,99 (m, 2H), 2,08 (br. t, 1H), 2,47-2,59 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,66 (br. d, 1H), 2,84-3,00 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,40-3,51 (m, 2H), 4,28 (br. d, 2H), 4,81 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (Método 1):</p> <p>t<sub>R</sub> = 0,74 min; m/z = 444 (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                          |

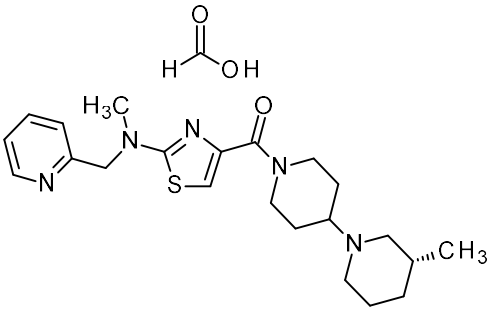
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Datos analíticos                                                                                       |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 129     | <p>[3-(ciclobutilmetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>a partir de (2-bromo-1,3-tiazol-5-il)[3-(ciclobutilmetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il] metanona (<i>racémica</i>) y <i>N</i>-metil-1-(piridin-2-il) metanamina</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 1,03</math> min; <math>m/z = 484</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 130     | <p>(3,3-dimetil[1,4'-bipiperidina]-1'-il)(2-{[(3-fluoropiridin-2-il)metil](metil)amino}-1,3-tiazol-4-il) metanona</p>  <p>a partir de (2-bromo-1,3-tiazol-4-il)(3,3-dimetil[1,4'-bipiperidina]-1'-il) metanona y 1-(3-fluoropiridin-2-il)-<i>N</i>-metilmetanamina</p>                                   | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,97</math> min; <math>m/z = 446</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

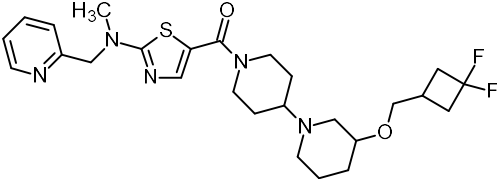
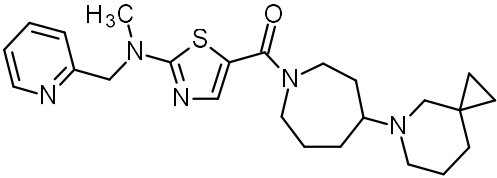
De manera análoga a los Ejemplos 87, 90 y 93, los siguientes compuestos de los Ejemplos 131 a 148 se prepararon a partir de los materiales de partida especificados respectivamente:

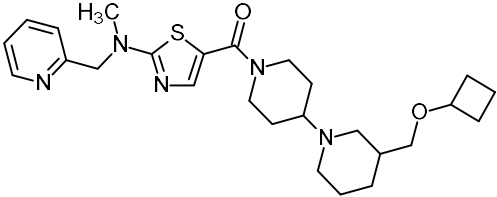
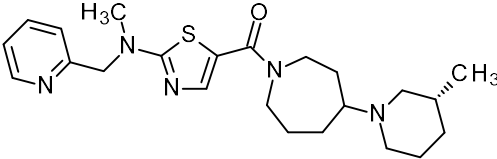
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 131     | <p>[3-ciclopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico y diclorhidrato de 3-ciclopropil-1,4'-bipiperidina (<i>racémico</i>)</p>                                               | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,90</math> min; <math>m/z = 440</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 132     | <p>[4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico y diclorhidrato de 5-(piperidin-4-il)-5-azaespiro[2.5]octano (WO2021089683 Ejemplo 49A; Número de Registro CAS 2642237-14-5)</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0,18-0,29 (m, 4H), 1,12-1,31 (m, 4H), 1,42-1,60 (m, 3H), 1,65-1,79 (m, 1H), 2,14 (s, 2H), 2,31-2,47 (m, 3H), 2,57-2,70 (m, 1H), 2,74-2,89 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 4,02-4,17 (m, 1H), 4,25-4,41 (m, 1H), 4,76 (br. d, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,49-8,54 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,75</math> min; <math>m/z = 426</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

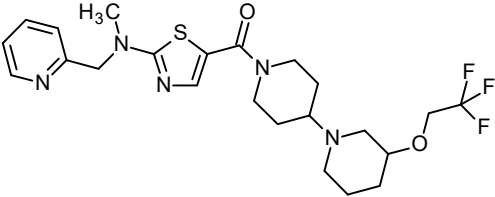
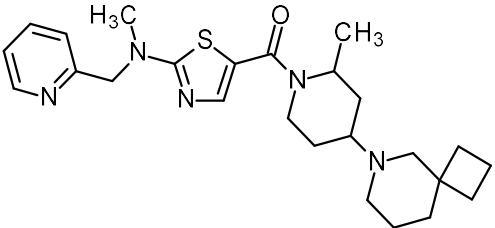
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Datos analíticos                                                                                     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 133     | <p>[3-isopropil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico y clorhidrato de 3-isopropil-1,4'-bipiperidina (1:1) (<i>racémica</i>)</p>     | <p>LC-MS (Método 1):<br/> <math>t_R = 0,99</math> min; <math>m/z = 442</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 134     | <p>[3-ciclobutil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico y clorhidrato de 3-ciclobutil-1,4'-bipiperidina (1:1) (<i>racémico</i>)</p> | <p>LC-MS (Método 1):<br/> <math>t_R = 1,03</math> min; <math>m/z = 454</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

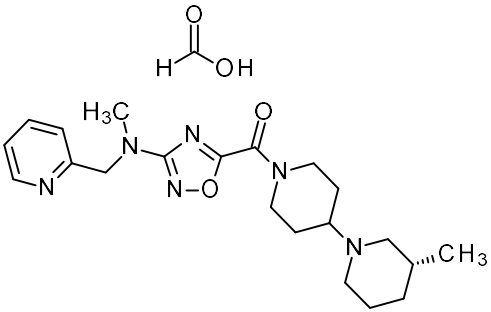
| Ejemplo    | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Datos analíticos                                                                                                                  |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>135</b> | <p data-bbox="483 268 967 394">[3-ciclobutil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona</p>  <p data-bbox="483 688 967 907">a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico y diclorhidrato de 3,3-dimetil-1,4'-bipiperidina (WO2021089683 Ejemplo 48A; Número de Registro CAS 2642237-13-4)</p> | <p data-bbox="1016 268 1399 361">LC-MS (Método 1):<br/><math>t_R = 0,82</math> min; <math>m/z = 428</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

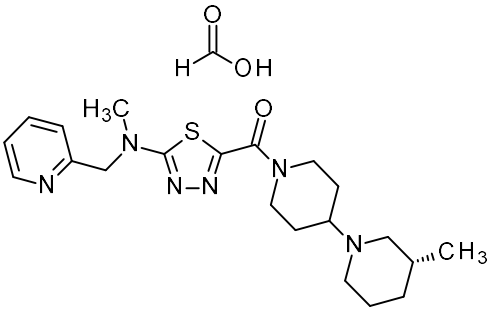
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 136     | <p>Formiato de [(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il} metanona (1:1)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico y diclorhidrato de (3<i>R</i>)-3-metil-1,4'-bipiperidina</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0,79-0,92 (m, 4H, dentro de 0,83 (d, 3H)), 1,21-1,38 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 1H), 1,52-1,69 (m, 4H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,88 (br. t, 1H), 2,17 (br. t, 1H), 2,58-2,71 (m, 2H), 2,81 (br. t, 3H), 3,17 (s, 3H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,33-4,48 (m, 1H), 4,77 (br. d, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,76 (td, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><i>t<sub>R</sub></i> = 0,82 min; <i>m/z</i> = 414 (M+H-HCO<sub>2</sub>H)<sup>+</sup>.</p> <p>Método de purificación: HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, 10 μm, 125 x 40 mm; longitud de onda 210 nm; eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 5 min 10 % B; 20 min 95 % B; tasa de flujo: 100 ml/min; 0,05 % de ácido fórmico).</p> |

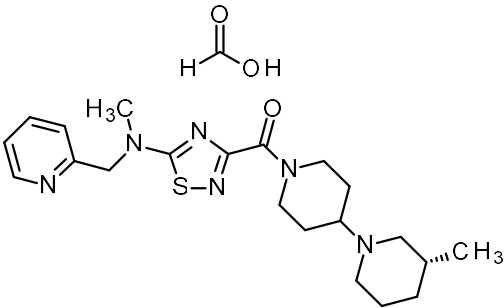
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Datos analíticos                                                                                     |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 137     | <p>{3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidina]-1'-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico y diclorhidrato de 3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-1,4'-bipiperidina (<i>racémico</i>)</p>                                        | <p>LC-MS (Método 1):<br/> <math>t_R = 0,98</math> min; <math>m/z = 520</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 138     | <p>[4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)azepan-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico y diclorhidrato de 5-[azepan-4-il]-5-azaespiro[2.5]octano (<i>racémico</i>)<br/> (WO2021089683 Ejemplo 85A; Número de Registro CAS 2642237-60-1)</p> | <p>LC-MS (Método 1):<br/> <math>t_R = 0,73</math> min; <math>m/z = 440</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

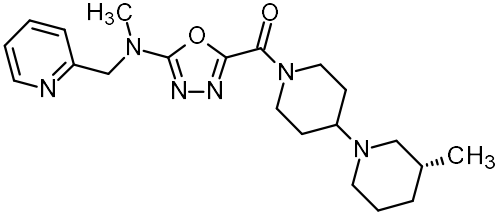
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Datos analíticos                                                                                       |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 139     | <p>{3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidina]-1'-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico y diclorhidrato de 3-[(ciclobutiloxi)metil]-1,4'-bipiperidina (<i>racémico</i>) (WO2021089683 Ejemplo 52A; Número de Registro CAS 2642237-19-0)</p>        | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,96</math> min; <math>m/z = 484</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 140     | <p>{4-[(3R)-3-metilpiperidin-1-il]azepan-1-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico y diclorhidrato de 4-[(3R)-3-metilpiperidin-1-il]azepano (mezcla de diastereómeros) (WO2021089683 Ejemplo 54A; Número de Registro CAS 2642237-23-6)</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,74</math> min; <math>m/z = 428</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> |

| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Datos analíticos                                                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 141     | <p>{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)[1,4'-bipiperidina]-1'-il]metanona (<i>racémica</i>)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico y diclorhidrato de 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,4'-bipiperidina (<i>racémica</i>)</p>                              | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,85 \text{ min}</math>; <math>m/z = 498 (M+H)^+</math>.</p>      |
| 142     | <p>[4-(6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-2-metilpiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico y diclorhidrato de 6-[2-metilpiperidin-4-il]-6-azaespiro[3.5]nonano (mezcla de diastereómeros)</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,89/0,91 \text{ min}</math>; <math>m/z = 454 (M+H)^+</math>.</p> |

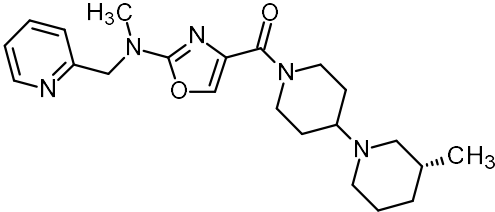
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 143     | <p>Formiato de [(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{3-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metanona (1:1)</p>  <p>a partir de ácido 3-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico y diclorhidrato de (3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,73</math> min; <math>m/z = 399</math> (<math>M+H-HCO_2H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p>Método de purificación: HPLC preparativa:</p> <p>Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex, C18 5 <math>\mu</math>m, 100 x 30 mm.</p> <p>Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 55 ml, y eluyente B, de 0 ml a 15 ml, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.</p> |

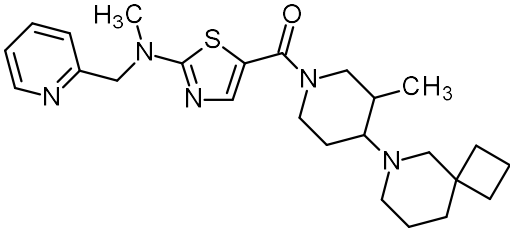
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 144     | <p data-bbox="464 268 984 394">Formiato de [(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}metanona (1:1)</p>  <p data-bbox="464 793 984 919">a partir de ácido 5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico y diclorhidrato de (3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]</p> | <p data-bbox="1016 268 1401 415">LC-MS (Método 1):<br/><math>t_R = 0,76</math> min; <math>m/z = 415</math> (<math>M+H-HCO_2H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p data-bbox="1016 443 1401 520">Método de purificación: HPLC preparativa:</p> <p data-bbox="1016 548 1401 1528">Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex, C18 5 <math>\mu</math>m, 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 55 ml, y eluyente B, de 0 ml a 15 ml, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.</p> |

| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 145     | <p data-bbox="464 268 987 394">Formiato de [(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-il}metanona (1:1)</p>  <p data-bbox="464 793 987 919">a partir de ácido 5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-carboxílico y diclorhidrato de (3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]</p> | <p data-bbox="1016 268 1401 415">LC-MS (Método 1):<br/><math>t_R = 0,75</math> min; <math>m/z = 415</math> (<math>M+H-HCO_2H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p data-bbox="1016 436 1401 520">Método de purificación: HPLC preparativa:</p> <p data-bbox="1016 541 1401 1528">Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex, C18, 5 <math>\mu</math>m, 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: ácido fórmico al 2 % en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 55 ml, y eluyente B, de 0 ml a 15 ml, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.</p> <p data-bbox="1016 1549 1401 1633"><math>[\alpha]_D^{20} = -5,57^\circ</math> (<math>c = 0,305</math>, metanol).</p> |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>146</b></p> | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanona</p>  <p>a partir de ácido 5-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico y diclorhidrato de (3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0,79-0,88 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,28-1,68 (m, 6H), 1,70-1,84 (m, 3H), 2,05 (br. t, 1H), 2,46-2,60 (m, 1H, oculto por DMSO), 2,65-2,84 (m, 3H), 3,08-3,18 (m, 4H, dentro de 3,12 (s, 3H)), 4,41 (br. d, 1H), 4,69 (br. d, 1H), 4,77 (br. d, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,80 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).</p> <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><i>t<sub>R</sub></i> = 0,65 min; <i>m/z</i> = 399 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>Método de purificación: HPLC preparativa:</p> <p>Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18, 5 μm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: 2 % de amoníaco en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno</p> |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

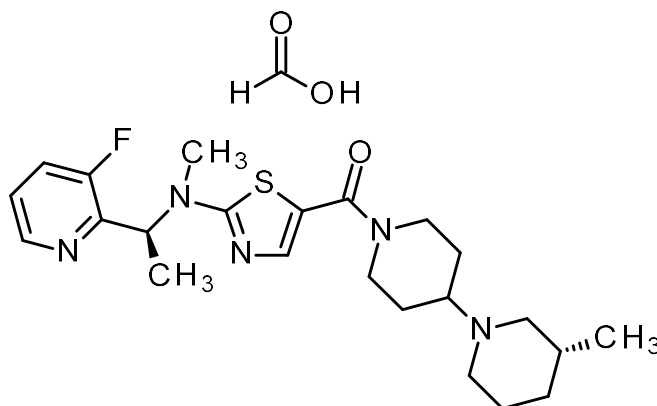
| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida | Datos analíticos                     |
|---------|-------------------------------------------|--------------------------------------|
|         |                                           | durante todo el tiempo de ejecución. |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 147 | <p>[(3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-oxazol-4-il}metanona</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxílico y clorhidrato de (3<i>R</i>)-3-metil[1,4'-bipiperidina] (1:1)</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, δ/ppm): 0,73-0,87 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,23-1,79 (m, 9H), 2,04 (br. t, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,58-2,77 (m, 3H), 2,82-3,00 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 4,32-4,53 (m, 1H), 4,53-4,72 (m, 3H, dentro de 4,66 (s, 2H)), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,77 (td, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,48-8,55 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><i>t<sub>R</sub></i> = 0,65 min; <i>m/z</i> = 398 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>Método de purificación: HPLC preparativa: Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18, 5 μm 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: 2 % de amoníaco en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.</p> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Ejemplo | Nombre / Estructura / Material de Partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Datos analíticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | $[\alpha]_D^{20} = -9,47^\circ$ ( $c = 0,250$ , metanol).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 148     | <p>[4-(6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-3-metilpiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico y diclorhidrato de 6-[3-metilpiperidin-4-il]-6-azaespiro[3.5]nonano (mezcla de diastereómeros)</p> | <p>LC-MS (Método 1):</p> <p><math>t_R = 0,85</math> min (75,7 %)/0,92 min (24,3 %); <math>m/z = 454</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>Método de purificación: HPLC preparativa:</p> <p>Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: XBridge C18, 5 <math>\mu</math>m 100 x 30 mm. Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: 2 % de amoníaco en agua, eluyente D: acetonitrilo/agua (80 % vol./20 % vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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, eluyente A (10 a 12 min) 0 ml, y eluyente B, 70 ml. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de ejecución.</p> |

**Ejemplo 149**

(2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil](metil)amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona formiato (1:1)



Bajo argón, se disolvieron 100 mg (0,23 mmol) de (2-{[(1*S*)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona en 10 ml de THF<sub>abs</sub>, y se añadieron 14 mg  
 5 de hidruro de sodio (0,35 mmol, 60 %). Posteriormente, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego, se añadieron 0,02 ml (0,26 mmol) de yodometano a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadieron a la solución de reacción una solución saturada de cloruro de amonio y agua, que se extrajo con acetato de etilo y, tras haberse retirado la fase orgánica, se filtró a través de un filtro hidrofóbico (filtro plegado, MN  
 10 616 WA 1/4, D = 12,5 cm), se secó y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa.

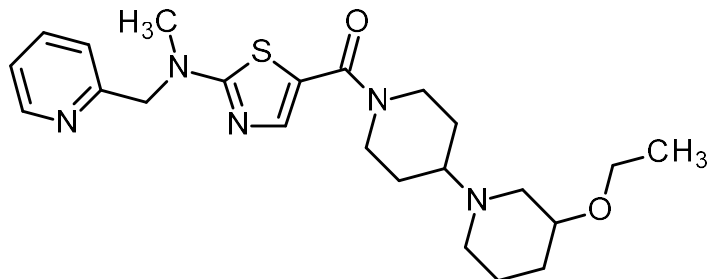
#### Método:

Instrumento: sistema Waters Prep LC/MS, columna: Phenomenex Kinetex C18 5 µm 100 × 30 mm.  
 Eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, eluyente C: 2 % de ácido fórmico en agua, eluyente D:  
 15 acetonitrilo/agua (80 % en vol./20 % en vol.), tasa de flujo total: 80 ml/min, temperatura ambiente, longitud de onda: 200-400 nm, inyección en 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 de eluyente A y 70 ml de eluyente B. Tasa de flujo constante de eluyente C y eluyente D de 5 ml/min cada uno durante todo el tiempo de corrida.  
 20 Se obtuvieron 46 mg (0,10 mmol, 45 % del teórico) del compuesto del título.  
 LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 1,00 min;  $m/z$  = 446 ( $M+H-HCO_2H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,76-0,91 (m, 4H, dentro de 0,82 (d, 3H)), 1,33-1,50 (m, 3H), 1,50-1,68 (m, 6H, dentro de 1,58 (d, 3H)), 1,72-1,87 (m, 3H), 2,12 (br. t, 1H), 2,52-2,64 (m, 1H, particularmente oculto por DMSO), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,86-2,98 (m, 5H, dentro de 2,95 (s, 3H)), 4,29 (br. d, 2H), 5,79-5,88 (m, 1H), 7,46 (dt, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,72 (ddd, 1H), 8,19 (s, 1H),  
 25 8,44 (dt, 1H).

**Ejemplo 150 y Ejemplo 151**

[3-etoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona  
(*enantiómeros 1 y 2*)



- 5 Se separaron 120 mg de la mezcla racémica de [3-etoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (Ejemplo 128) en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak ID 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 20 % n-heptano y 80 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 60 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

10 Ejemplo 150 (*enantiómero 1*):

[3-etoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 48 mg

$t_R$  = 8,64 min; pureza química > 94 %; > 99 % ed

- 15 [Columna: DAICEL Chiralpak ID, 5  $\mu$ m 4,6 mm x 250 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 280 nm, temp.: 70 °C, eluyente: 100 % etanol + 0,2 % DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,74 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 444  $[M+H]^+$ .

- $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,98-1,12 (m, 4H, dentro de 1,07 (t, 3H)), 1,28-1,44 (m, 3H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,74 (br. d, 2H), 1,85-1,99 (m, 2H), 2,08 (br. t, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,66 (br. d, 1H), 2,84-3,00 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,32-3,52 (m, 2H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 4,28 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

$[\alpha]_{436\text{ nm}}^{20} = -13,66^\circ$  (c = 0,310, metanol).

Ejemplo 151 (enantiómero 2):

[3-etoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 52 mg

5  $t_R = 9,72$  min; pureza química > 94 %; > 98 % ed

[Columna: DAICEL Chiralpak ID, 5  $\mu$ m 4,6 mm x 250 mm, tasa de flujo: 1 ml/min, UV: 280 nm, temp.: 70 °C, eluyente: 100 % etanol + 0,2 % DEA].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,73$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 444$   $[M+H]^+$ .

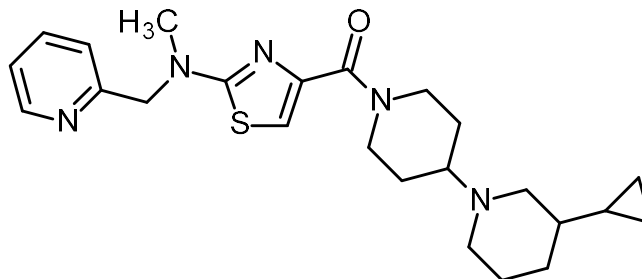
10  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,99-1,12 (m, 4H, dentro de 1,07 (t, 3H)), 1,28-1,45 (m, 3H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,74 (br. d, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,08 (br. t, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,66 (br. d, 1H), 2,84-3,01 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,32-3,52 (m, 2H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 4,28 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

$[\alpha]_{436\text{ nm}}^{20} = +12,37^\circ$  (c = 0,380, metanol).

15

Ejemplo 152 y Ejemplo 153

[3-ciclopropil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona  
(enantiómeros 1 y 2)



20 Se separaron 54 mg de la mezcla racémica de [3-ciclopropil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona (Ejemplo 131) en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak ID 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 80 % n-heptano y

20 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 50 °C, detección: 220 nm];

Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 152 (enantiómero 1):

[3-ciclopropil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona

5

Rendimiento: 13 mg

$t_R = 5,27$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: Chiralpak ID-3, 3  $\mu$ m, 100 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

10 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,91$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 440$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,02-0,09 (m, 2H), 0,29-0,39 (m, 2H), 0,44-0,56 (m, 1H), 0,59-0,72 (m, 1H), 0,91-1,06 (m, 1H), 1,19-1,40 (m, 3H), 1,43-1,55 (m, 1H), 1,60 (br. d, 1H), 1,70 (br. d, 2H), 1,96 (br. t, 1H), 2,06 (br. t, 1H), 2,40-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,59-2,72 (m, 2H), 2,73-2,90 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 4,05-4,22 (m, 1H), 4,29-4,47 (m, 1H), 4,77 (br. d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,76 (td, 1H), 8,52 (d, 1H).

15

$[\alpha]_D^{20} = +14,09^\circ$  (c = 0,395, metanol).

Ejemplo 153 (enantiómero 2):

[3-ciclopropil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona

20 Rendimiento: 13 mg

$t_R = 5,89$  min; pureza química > 99 %; > 94,6 % ee.

[Columna: Chiralpak ID-3, 3  $\mu$ m, 100 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 440$   $[M+H]^+$ .

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,02-0,09 (m, 2H), 0,29-0,39 (m, 2H), 0,44-0,56 (m, 1H), 0,59-0,72 (m, 1H), 0,91-1,06 (m, 1H), 1,19-1,40 (m, 3H), 1,43-1,55 (m, 1H), 1,60 (br. d, 1H), 1,70

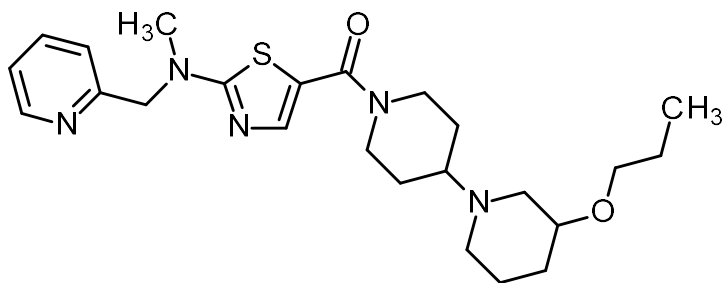
(br. d, 2H), 1,96 (br. t, 1H), 2,06 (br. t, 1H), 2,40-2,56 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,59-2,72 (m, 2H), 2,73-2,90 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 4,05-4,22 (m, 1H), 4,29-4,47 (m, 1H), 4,77 (br. d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,76 (td, 1H), 8,52 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -13,02^\circ$  (c = 0,320, metanol).

5

### **Ejemplo 154 y Ejemplo 155**

{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[3-propoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona  
(*enantiómeros 1 y 2*)



- 10 Se separaron 131 mg de la mezcla racémica de {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[3-propoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona (Ejemplo 126) en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quirál [columna: YMC Chiralart Cellulose 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 50 % n-heptano y 50 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 50 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

15 **Ejemplo 154 (*enantiómero 1*)**:

{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[3-propoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona

Rendimiento: 47 mg

$t_R = 1,67$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

- 20 [Columna: YMC Chiralart Cellulose-SB, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,82$  min; MS (ESIpos): m/z = 458  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,84 (t, 3H), 0,99-1,09 (m, 1H), 1,29-1,41 (m, 3H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,62 (br. dt, 1H), 1,74 (br. d, 2H), 1,86-1,97 (m, 2H), 2,08 (td, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,66 (br. d, 1H), 2,86-2,99 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 4,28 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +14,34^\circ$  (c = 0,265, metanol).

**Ejemplo 155 (enantiómero 2):**

{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[3-propoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona

10 Rendimiento: 47 mg

$t_R = 2,43$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: YMC Chiralart Cellulose-SB, 3 μm, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

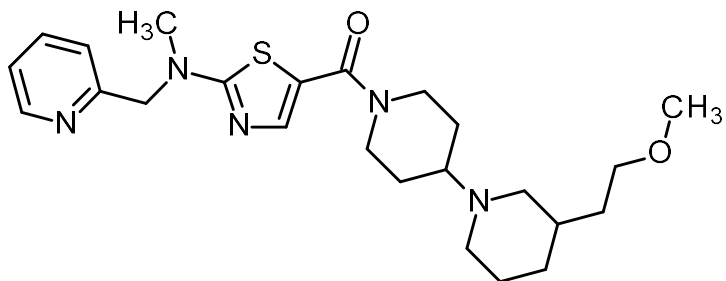
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,83$  min; MS (ESIpos): m/z = 458 [M+H]<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,84 (t, 3H), 0,99-1,09 (m, 1H), 1,29-1,41 (m, 3H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,62 (br. dt, 1H), 1,73 (br. d, 2H), 1,86-1,97 (m, 2H), 2,08 (td, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,66 (br. d, 1H), 2,84-2,99 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,30-3,41 (m, 2H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 4,28 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

20  $[\alpha]_D^{20} = -15,87^\circ$  (c = 0,250, metanol).

**Ejemplo 156 y Ejemplo 157**

[3-(2-metoxietil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona  
(enantiómeros 1 y 2)



- Se separaron 190 mg de la mezcla racémica de [3-(2-metoxietil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (Ejemplo 127) en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IH 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 60 % n-heptano y 40 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 30 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 156 (enantiómero 1):

[3-(2-metoxietil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

- 10 Rendimiento: 75 mg

$t_R$  = 7,77 min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak IH, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 60:40; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,74 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 458  $[M+H]^+$ .

- 15  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,78-0,92 (m, 1H), 1,28-1,45 (m, 5H), 1,46-1,61 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,73 (br. d, 2H), 1,83 (t, 1H), 2,09 (br. t, 1H), 2,45-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,73 (br. t, 2H), 2,91 (br. t, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,27-3,41 (m, 2H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 4,28 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

- 20  $[\alpha]_{546nm}^{20}$  = +6,78° (c = 0,300, metanol).

Ejemplo 157 (enantiómero 2):

[3-(2-metoxietil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 76 mg

$t_R = 10,29$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak IH, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 60:40; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

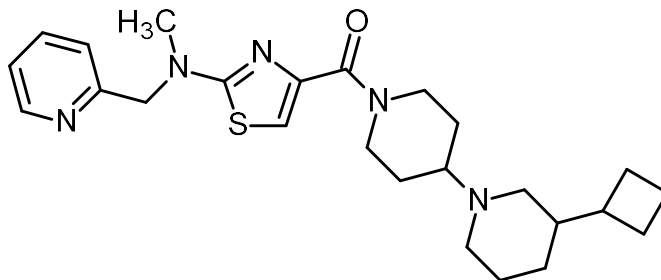
5 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,75$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 458$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,78-0,92 (m, 1H), 1,28-1,45 (m, 5H), 1,46-1,61 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,73 (br. d, 2H), 1,83 (t, 1H), 2,09 (br. t, 1H), 2,45-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,73 (br. t, 2H), 2,91 (br. t, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,27-3,41 (m, 2H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 4,28 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

$[\alpha]_{546nm}^{20} = -9,43^\circ$  (c = 0,350, metanol).

### **Ejemplo 158 y Ejemplo 159**

15 [3-ciclobutil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona (*enantiómeros 1 y 2*)



Se separaron 62 mg de la mezcla racémica de [3-ciclobutil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona (Ejemplo 134) en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: YMC Chiralart Cellulose-SC 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 80 % n-heptano y 20 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 30 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

### **Ejemplo 158 (*enantiómero 1*):**

[3-ciclobutil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona

Rendimiento: 13 mg

$t_R = 7,04$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: YMC Chiralart Cellulose-SC, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 80:20; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 454$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,64-0,77 (m, 1H), 1,16-1,41 (m, 4H), 1,43-1,54 (m, 1H), 1,54-1,85 (m, 8H), 1,86-2,11 (m, 4H), 2,39-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,56-2,73 (m, 3H), 2,74-2,88 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 4,06-4,22 (m, 1H), 4,29-4,47 (m, 1H), 4,77 (br. d, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,75 (td, 1H), 8,52 (dd, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +9,82^\circ$  (c = 0,285, metanol).

#### Ejemplo 159 (enantiómero 2):

[3-ciclobutil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona

15 Rendimiento: 12 mg

$t_R = 7,81$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: YMC Chiralart Cellulose-SC, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 80:20; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 454$   $[M+H]^+$ .

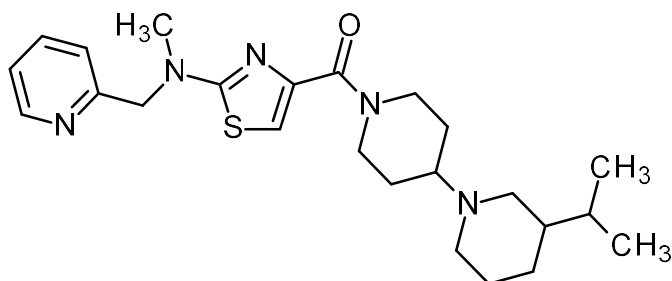
20  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,64-0,77 (m, 1H), 1,16-1,41 (m, 4H), 1,43-1,54 (m, 1H), 1,54-1,85 (m, 8H), 1,86-2,11 (m, 4H), 2,39-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,56-2,73 (m, 3H), 2,74-2,88 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 4,06-4,22 (m, 1H), 4,29-4,47 (m, 1H), 4,77 (br. d, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 2H), 7,75 (br. t, 1H), 8,52 (br. d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -10,94^\circ$  (c = 0,32, metanol).

25

#### Ejemplo 160 y Ejemplo 161

[3-isopropil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona  
(*enantiómeros 1 y 2*)



- Se separaron 83 mg de la mezcla racémica de [3-isopropil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona (Ejemplo 133) en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak ID 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 80 % n-heptano y 20 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 38 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 160 (*enantiómero 1*):

- 10 [3-isopropil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona

Rendimiento: 14 mg

$t_R$  = 3,69 min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

- 15 [Columna: Daicel Chiralpak ID-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 80:20; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,92 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 442  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,84 (d, 6H), 1,10-1,45 (m, 7H), 1,45-1,80 (m, 4H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,04 (br. t, 1H), 2,58-2,89 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 4,06-4,24 (m, 1H), 4,32-4,50 (m, 1H), 4,77 (br. d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,19-7,31 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 1H), 8,52 (d, 1H).

- 20  $[\alpha]_D^{20}$  = +3,40° (c = 0,245, metanol).

Ejemplo 161 (*enantiómero 2*):

[3-isopropil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}metanona

Rendimiento: 16 mg

$t_R = 3,99$  min; pureza química > 99 %; > 89 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak ID-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 80:20; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

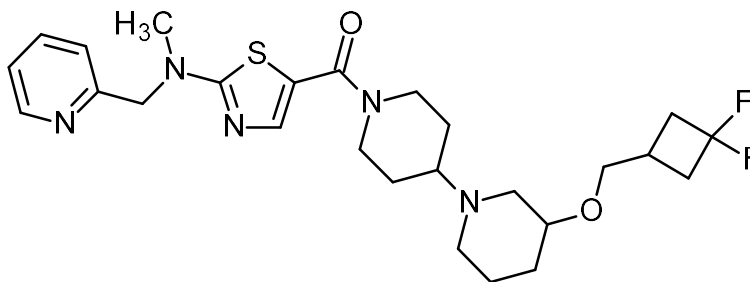
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 442$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,84 (d, 6H), 1,10-1,45 (m, 7H), 1,45-1,80 (m, 4H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,04 (br. t, 1H), 2,58-2,89 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 4,06-4,24 (m, 1H), 4,32-4,50 (m, 1H), 4,77 (br. d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,19-7,31 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 1H), 8,52 (d, 1H).

10  $[\alpha]_D^{20} = -2,16^\circ$  (c = 0,185, metanol).

### **Ejemplo 162 y Ejemplo 163**

{3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (*enantiómeros 1 y 2*)



15

Se separaron 23 mg de la mezcla racémica de {3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (Ejemplo 137) en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IB 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 70 % n-heptano y 30 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 50 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

20

Ejemplo 162 (*enantiómero 1*):

{3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 7 mg

$t_R = 2,34$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak IB-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 520$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 1,01-1,13 (m, 1H), 1,30-1,44 (m, 3H), 1,59-1,67 (m, 1H), 1,73 (br. d, 2H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,97 (br. t, 1H), 2,10 (br. t, 1H), 2,23-2,35 (m, 3H), 2,52-2,63 (m, 3H), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 4,28 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

$[\alpha]_{436nm}^{20} = +7,33^\circ$  (c = 0,350, metanol).

#### Ejemplo 163 (enantiómero 2):

{3-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi][1,4'-bipiperidin]-1'-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

15

Rendimiento: 7 mg

$t_R = 5,13$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak IB-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

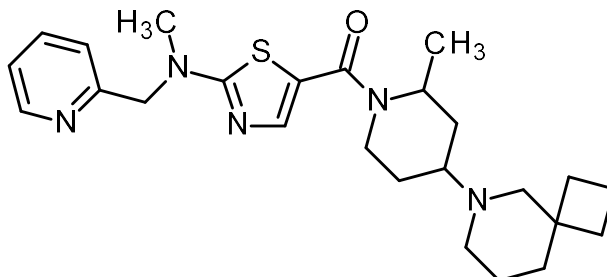
20 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,96$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 520$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 1,01-1,13 (m, 1H), 1,30-1,44 (m, 3H), 1,59-1,67 (m, 1H), 1,73 (br. d, 2H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,97 (br. t, 1H), 2,10 (br. t, 1H), 2,23-2,35 (m, 3H), 2,52-2,63 (m, 3H), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 4,28 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

25  $[\alpha]_{436nm}^{20} = -9,37^\circ$  (c = 0,345, metanol).

**Ejemplo 164 a Ejemplo 167**

[4-(6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)-2-metilpiperidin-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona (*isómeros 1 a 4*)



- 5 Se separaron 19 mg de la mezcla de diastereómeros de [4-(6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)-2-metilpiperidin-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona (Ejemplo 142) en los diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OX-H 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 60 % n-heptano y 40 % isopropanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min; temperatura: 40 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.
- 10

**Ejemplo 164 (*isómero 1*):**

[4-(6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)-2-metilpiperidin-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona

- 15 Rendimiento: 2 mg

$t_R$  = 3,82 min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak OX-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/isopropanol + 0,2 % dietilamina 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,89 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 454  $[M+H]^+$ .

- 20 **Ejemplo 165 (*isómero 2*):**

[4-(6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)-2-metilpiperidin-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} metanona

Rendimiento: 5,5 mg

$t_R$  = 4,12 min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak OX-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/isopropanol + 0,2 % dietilamina 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

- 5 LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,89 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 454  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 1,21 (d, 3H), 1,32-1,46 (m, 4H), 1,57-1,88 (m, 9H), 2,07 (s, 2H), 2,19-2,46 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,22-3,37 (m, 1H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 3,87-3,96 (m, 1H), 4,13-4,24 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

Ejemplo 166 (isómero 3):

- 10 [4-(6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)-2-metilpiperidin-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 2 mg

$t_R$  = 4,71 min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

- 15 [Columna: Daicel Chiralpak OX-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/isopropanol + 0,2 % dietilamina 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,89 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 454  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 167 (isómero 4):

- 20 [4-(6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)-2-metilpiperidin-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 4,8 mg

$t_R$  = 5,24 min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

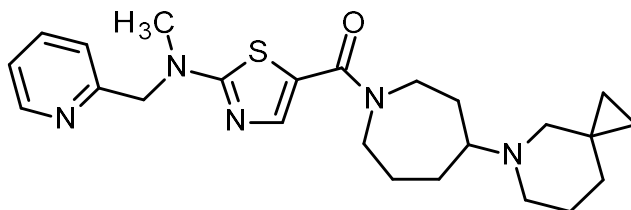
- 25 [Columna: Daicel Chiralpak OX-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/isopropanol + 0,2 % dietilamina 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,89 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 454  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 1,27 (d, 3H), 1,32-1,47 (m, 4H), 1,56-1,89 (m, 9H), 2,07 (s, 2H), 2,17-2,47 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,22-3,37 (m, 1H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 3,87-3,96 (m, 1H), 4,13-4,24 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

5 **Ejemplo 168 y Ejemplo 169**

[4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)azepan-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (*enantiómeros 1 y 2*)



Se separaron 38 mg de la mezcla racémica de [4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)azepan-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (Ejemplo 138) en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OJ-H 5 μm, 250 x 20 mm; eluyente: 75 % n-heptano y 25 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 17 ml/min; temperatura: 35 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 168 (*enantiómero 1*):

15 [4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)azepan-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 13 mg

*t*<sub>R</sub> = 1,48 min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

20 [Columna: Daicel Chiralcel OJ-3, 3 μm, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1): *t*<sub>R</sub> = 0,77 min; MS (ESIpos): *m/z* = 440 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ppm): 0,16-0,29 (m, 4H), 1,16-1,28 (m, 1H), 1,32-1,45 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 3H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 2H), 2,15 (s, 2H), 2,34-2,47

(m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,26-3,50 (m, 1H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 3,58-3,79 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +38,58^\circ$  (c = 0,495, metanol).

**Ejemplo 169 (enantiómero 2):**

- 5 [4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)azepan-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 14 mg

$t_R = 1,85$  min; pureza química > 99 %; > 90 % ee.

- 10 [Columna: Daicel Chiralcel OJ-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 70:30; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

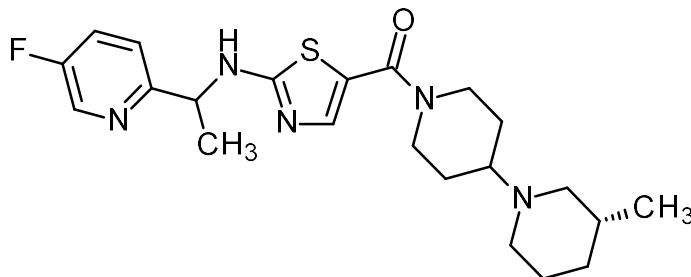
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,77$  min; MS (ESIpos): m/z = 440 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 0,16-0,29 (m, 4H), 1,16-1,28 (m, 1H), 1,32-1,45 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 3H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 2H), 2,15 (s, 2H), 2,34-2,47 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,26-3,50 (m, 1H, parcialmente oculto por H<sub>2</sub>O), 3,58-3,79 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -36,40^\circ$  (c = 0,500, metanol).

**Ejemplo 170 y Ejemplo 171**

- 20 (2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3*R*)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona (diastereómeros 1 y 2)



- Se separaron 38 mg de la mezcla de diastereómeros de (2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona (Ejemplo 39) en los diastereómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IE 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 50 % n-heptano y 50 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 20 ml/min, temperatura: 40 °C, 5 detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 170 (diastereómero 1):

(2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona

- 10 Rendimiento: 15 mg

$t_R$  = 3,06 min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak IE-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,89 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 432  $[M+H]^+$ .

- 15  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,74-0,89 (m, 4H, dentro de 0,81 (d, 3H)), 1,28-1,48 (m, 6H, dentro de 1,46 (d, 3H)), 1,48-1,68 (m, 3H), 1,69-1,81 (m, 3H), 2,06 (br. t, 1H), 2,45-2,57 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,88 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,86-4,96 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,69 (td, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +11,38^\circ$  (c = 0,1875, metanol).

- 20 Ejemplo 171 (diastereómero 2):

(2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)etil]amino}-1,3-tiazol-5-il)[(3R)-3-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona

Rendimiento: 14 mg

- 25  $t_R$  = 3,96 min; pureza química > 99 %; > 89 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak IE-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 50:50; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

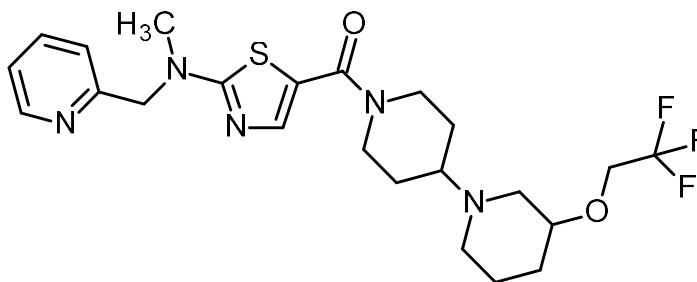
LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 432$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,74-0,89 (m, 4H, dentro de 0,81 (d. 3H)), 1,28-1,48 (m, 6H, dentro de 1,46 (d. 3H)), 1,48-1,67 (m, 3H), 1,68-1,79 (m, 3H), 2,04 (br. t, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H, parcialmente oculto por DMSO), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,88 (br. t, 2H), 4,24 (br. d, 2H), 4,86-4,96 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,69 (td, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -15,58^\circ$  ( $c = 0,1925$ , metanol).

### **Ejemplo 172 y Ejemplo 173**

{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona (*enantiómeros 1 y 2*)



120 mg de la mezcla racémica de {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona (Ejemplo 141) se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IG 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 10 % n-heptano y 90 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 40 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

### **Ejemplo 172 (*enantiómero 1*):**

{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]metanona

20

Rendimiento: 36 mg

$t_R = 3,39$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak IG-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 20:80; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 3):  $t_R$  = 1,41 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 498  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 1,07-1,20 (m, 1H), 1,29-1,48 (m, 3H), 1,60-1,69 (m, 1H),  
 5 1,74 (br. d, 2H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,03 (br. t, 1H), 2,13 (br. t, 1H), 2,48-2,62 (m, 1H, parcialmente  
 oculto por DMSO), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,85-3,02 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,43-3,51 (m, 1H), 4,01-4,12  
 (m, 2H), 4,29 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,78 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

$[\alpha]_{436nm}^{20} = +18,25^\circ$  (c = 0,270, metanol).

#### Ejemplo 173 (enantiómero 2):

10 {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-  
 il]metanona

Rendimiento: 37 mg

$t_R$  = 4,66 min; pureza química > 99 %; > 98 % ee.

15 [Columna: Daicel Chiralpak IG-3, 3  $\mu$ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 20:80; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm].

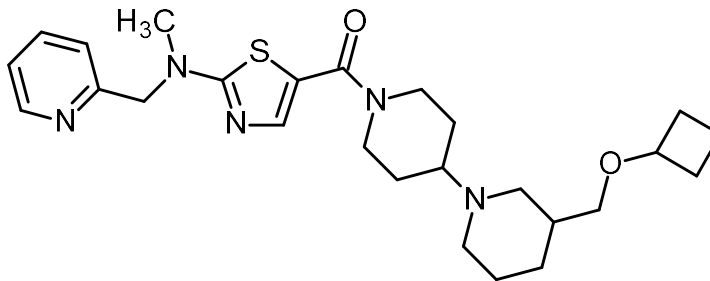
LC-MS (Método 3):  $t_R$  = 1,41 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 498  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ /ppm): 1,07-1,20 (m, 1H), 1,29-1,48 (m, 3H), 1,60-1,69 (m, 1H),  
 1,74 (br. d, 2H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,03 (br. t, 1H), 2,13 (br. t, 1H), 2,48-2,62 (m, 1H, parcialmente  
 20 oculto por DMSO), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,85-3,02 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,43-3,51 (m, 1H), 4,01-4,12  
 (m, 2H), 4,29 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,78 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

$[\alpha]_{436nm}^{20} = -13,23^\circ$  (c = 0,325, metanol).

#### Ejemplo 174 y Ejemplo 175

25 {3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-  
 il}metanona (*enantiómeros 1 y 2*)



- Se separaron 23 mg de la mezcla racémica de {3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (Ejemplo 139) en los enantiómeros por HPLC preparativa en una fase quirál [columna: Daicel Chiralpak IG 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm; eluyente: 5 0 % n-heptano y 100 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 40 °C, detección: 280 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 174 (enantiómero 1):

{3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

10

Rendimiento: 9,5 mg

$t_R$  = 35,34 min; pureza química > 99 %; > 99 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak IG, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 0:100; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 300 nm].

- 15 LC-MS (Método 3):  $t_R$  = 1,55 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 484  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,82-0,98 (m, 1H), 1,29-1,50 (m, 4H), 1,53-1,70 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 4H), 1,90 (br. t, 1H), 2,06-2,18 (m, 3H), 2,13 (br. t, 1H), 2,47-2,57 (m, 1H, oculto por DMSO), 2,72 (br. d, 1H), 2,82 (br. d, 1H), 2,91 (br. t, 2H), 3,04-3,14 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,77-3,87 (m, 1H), 4,28 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

- 20  $[\alpha]_{436nm}^{20}$  = +8,06° (c = 0,430, metanol).

Ejemplo 175 (enantiómero 2):

{3-[(ciclobutiloxi)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 8,5 mg

$t_R$  = 38,53 min; pureza química > 99 %; > 98 % ee.

[Columna: Daicel Chiralpak IG, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 0:100; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 300 nm].

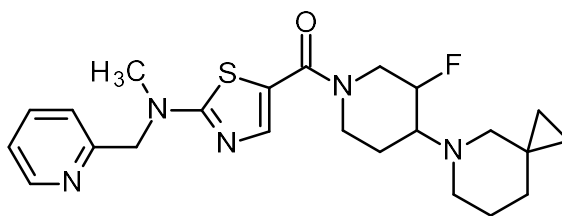
LC-MS (Método 3):  $t_R$  = 1,55 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 484  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 0,82-0,96 (m, 1H), 1,29-1,49 (m, 4H), 1,54-1,71 (m, 4H), 1,71-1,83 (m, 4H), 1,91 (br. t, 1H), 2,06-2,17 (m, 3H), 2,13 (br. t, 1H), 2,47-2,57 (m, 1H, oculto por DMSO), 2,73 (br. d, 1H), 2,82 (br. d, 1H), 2,91 (br. t, 2H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,78-3,86 (m, 1H), 4,28 (br. d, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,53 (d, 1H).

$[\alpha]_{436nm}^{20}$  = -7,45° (c = 0,340, metanol).

### **Ejemplo 176**

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (*mezcla de isómeros*)



A una solución de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (200 mg, 802  $\mu$ mol) y clorhidrato de 5-(3-fluoropiperidin-4-il)-5-azaspiro[2.5]octano (*racémico*) (200 mg, 802  $\mu$ mol) en 8 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (560  $\mu$ l, 3,2 mmol) y anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (620  $\mu$ l, 50 % de pureza, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10  $\mu$ m, 250 x 30 mm, eluyente A: agua, B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; ácido fórmico 0,1 %). Las

fracciones que contienen el producto se combinaron y se liofilizaron. El residuo se aplicó a Isolute® y se purificó usando un cartucho Biotage® (28 g Sfähr NH; gradiente DCM/MeOH: 2-20 % MeOH; tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron, y se secaron bajo alto vacío. Esto dio 97,0 mg (82 % de pureza, 22 % del teórico) del compuesto

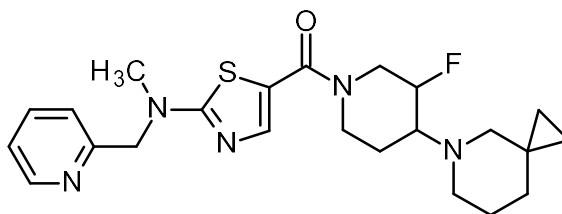
5 diana.

LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,80$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 444$   $[M+H]^+$ .

### **Ejemplo 177 y Ejemplo 178**

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (*isómeros 1 y 2*)

10



Se separaron 97 mg de la mezcla de isómeros de 4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (Ejemplo 176) en los isómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 20 x 250 mm; eluyente: 100 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 70 °C, detección: 220 nm]: Los

15 dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 177 (*isómero 1*):

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

20

Rendimiento: 32 mg

$t_R = 13,92$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak AY-H 5  $\mu$ m, 4,6 mm x 250 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 0:100; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 70 °C; detección UV: 220 nm].

25 LC-MS (Método 1):  $t_R = 0,75$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 444$   $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0,230 (3,61), 0,254 (3,04), 0,273 (0,55), 1,222 (0,65), 1,235 (1,48), 1,250 (1,43), 1,263 (0,71), 1,553 (1,10), 1,564 (1,38), 1,577 (1,02), 1,629 (0,41), 1,653 (0,74), 1,704 (0,49), 1,714 (0,53), 1,735 (0,43), 1,745 (0,42), 2,259 (0,50), 2,287 (2,04), 2,302 (1,72), 2,330 (0,49), 2,495 (5,55), 2,499 (11,59), 2,504 (16,00), 2,508 (11,84), 2,512 (5,92), 2,564 (1,33), 2,590 (1,26), 3,169 (15,80), 4,336 (0,57), 4,370 (0,55), 4,462 (0,52), 4,805 (6,26), 4,940 (0,69), 5,062 (0,69), 7,264 (1,69), 7,283 (2,33), 7,291 (1,07), 7,298 (1,13), 7,310 (1,02), 7,483 (5,50), 7,752 (0,93), 7,757 (0,95), 7,771 (1,66), 7,776 (1,65), 7,791 (0,82), 7,795 (0,81), 8,525 (1,29), 8,527 (1,30), 8,537 (1,32).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -23,14° (c = 0,255, metanol).

10 Ejemplo 178 (isómero 2):

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 32 mg

15 t<sub>R</sub> = 23,76 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak AY-H 5 μm, 4,6 mm x 250 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 0:100; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 70 °C; detección UV: 220 nm].

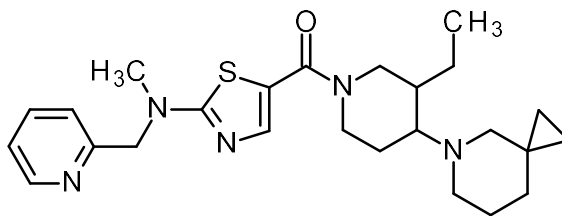
LC-MS (Método 1): t<sub>R</sub> = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 444 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0,016 (0,59), -0,008 (16,00), 0,223 (1,41), 0,246 (1,19), 1,228 (0,58), 1,243 (0,55), 1,546 (0,41), 1,556 (0,53), 2,280 (0,79), 2,293 (0,65), 2,570 (0,74), 2,583 (0,48), 3,161 (6,69), 3,377 (0,46), 4,796 (2,47), 7,256 (0,67), 7,275 (0,96), 7,283 (0,41), 7,290 (0,46), 7,303 (0,42), 7,474 (2,33), 7,764 (0,69), 7,768 (0,70), 8,519 (0,51), 8,529 (0,51).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +22,67° (c = 0,350, metanol).

25 Ejemplo 179

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-etilpiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (mezcla de isómeros)



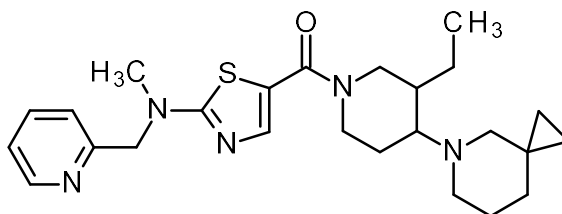
- A una disolución de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (200 mg, 802  $\mu\text{mol}$ ) y clorhidrato de 5-(3-etilpiperidin-4-il)-5-azaspiro[2.5]octano (*racémico*) (202 mg, 780  $\mu\text{mol}$ ) en 8 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (560  $\mu\text{l}$ , 3,2 mmol) y
- 5 anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (620  $\mu\text{l}$ , 50 % de pureza, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10  $\mu\text{m}$ , 250 x 30 mm, eluyente A: agua, B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; ácido fórmico 0,1 %). Las fracciones
- 10 que contienen el producto se combinaron y se liofilizaron. El residuo se aplicó a Isolute® y se purificó usando un cartucho Biotage® (28 g Sfähr NH; gradiente DCM/MeOH: 2-20 % MeOH; tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron, y se secaron bajo alto vacío. Esto dio 108 mg (75 % de pureza, 23 % del teórico) del compuesto diana.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,88 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

### **Ejemplo 180 y Ejemplo 181**

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-etilpiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (*isómeros 1 y 2*)



- 20 Se separaron 108 mg de la mezcla de isómeros de 4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-etilpiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (Ejemplo 179) en los isómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu\text{m}$ , 20 x 250 mm; eluyente: 100 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 70 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

Ejemplo 180 (isómero 1):

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-etilpiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

5 Rendimiento: 27 mg

$t_R$  = 8,43 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak AY-H 5  $\mu$ m, 4,6 mm x 250 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 0:100; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 70 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 4):  $t_R$  = 0,90 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 454  $[M+H]^+$

- 10  $^1H$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0,013 (0,42), -0,006 (11,87), 0,212 (0,56), 0,216 (0,54), 0,228 (1,88), 0,237 (3,55), 0,246 (1,06), 0,267 (0,96), 0,281 (0,54), 0,746 (1,19), 0,760 (2,50), 0,775 (1,42), 1,184 (0,42), 1,196 (0,55), 1,267 (0,44), 1,277 (0,61), 1,291 (0,65), 1,302 (0,59), 1,461 (0,43), 1,474 (0,41), 1,559 (1,12), 1,570 (1,52), 1,581 (1,01), 1,694 (0,48), 1,714 (0,47), 1,733 (0,52), 1,738 (0,52), 1,759 (0,46), 2,073 (2,02), 2,081 (2,22), 2,104 (0,44), 2,120 (0,66), 2,127 (0,41), 2,136 (0,41),
- 15 2,143 (0,62), 2,518 (0,44), 3,163 (16,00), 4,251 (0,46), 4,279 (0,44), 4,341 (0,47), 4,368 (0,46), 4,757 (0,42), 4,789 (2,84), 4,799 (2,84), 4,832 (0,42), 7,247 (1,49), 7,262 (1,61), 7,275 (0,79), 7,277 (0,75), 7,285 (0,83), 7,286 (0,84), 7,290 (0,95), 7,300 (0,89), 7,301 (0,80), 7,475 (6,36), 7,746 (0,91), 7,750 (0,94), 7,761 (1,60), 7,765 (1,64), 7,777 (0,83), 7,780 (0,84), 8,514 (0,91), 8,516 (1,07), 8,517 (1,12), 8,519 (0,99), 8,523 (0,97), 8,525 (1,12), 8,527 (1,10), 8,529 (0,96).
- 20  $[\alpha]_D^{20}$  = +44,27° (c = 0,250, metanol).

Ejemplo 181 (isómero 2):

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-etilpiperidin-1-il]{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

25 Rendimiento: 33 mg

$t_R$  = 11,81 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak AY-H 5  $\mu$ m, 4,6 mm x 250 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 0:100; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 70 °C; detección UV: 220 nm].

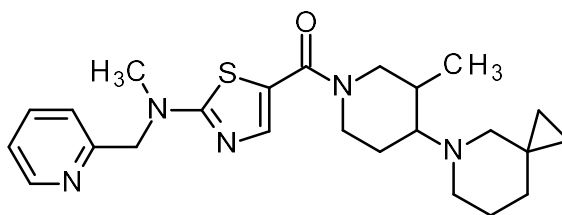
LC-MS (Método 4):  $t_R = 0,90$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 454$   $[M+H]^+$

$^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0,014 (0,49), 0,210 (0,64), 0,229 (2,89), 0,237 (4,06), 0,249 (1,27), 0,265 (1,23), 0,283 (0,52), 0,742 (1,48), 0,761 (3,36), 0,779 (1,91), 0,921 (0,43), 1,168 (0,46), 1,185 (0,52), 1,200 (0,77), 1,213 (0,51), 1,239 (0,48), 1,249 (0,48), 1,272 (0,75), 1,287 (0,85),  
 5 1,304 (0,75), 1,320 (0,46), 1,443 (0,42), 1,461 (0,50), 1,477 (0,47), 1,543 (0,43), 1,557 (1,24), 1,571 (1,68), 1,584 (1,13), 1,691 (0,56), 1,727 (0,86), 1,768 (0,52), 2,076 (2,72), 2,081 (2,89), 2,109 (0,75), 2,118 (0,78), 2,138 (0,48), 2,148 (0,77), 2,278 (0,48), 2,292 (0,46), 2,856 (0,47), 2,898 (0,46), 3,163 (16,00), 3,319 (0,41), 3,328 (0,46), 3,346 (0,84), 3,406 (1,75), 3,421 (0,86), 3,430 (0,45), 3,452 (0,55), 4,248 (0,56), 4,283 (0,55), 4,338 (0,64), 4,372 (0,61), 4,790 (3,36), 4,797 (3,36), 7,245 (1,70),  
 10 7,265 (1,86), 7,272 (1,05), 7,284 (0,97), 7,290 (1,10), 7,303 (1,04), 7,475 (6,09), 7,742 (0,94), 7,746 (0,97), 7,761 (1,66), 7,765 (1,67), 7,780 (0,82), 7,785 (0,82), 8,516 (1,30), 8,527 (1,31).

$[\alpha]_D^{20} = -44,96^\circ$  ( $c = 0,430$ , metanol).

### Ejemplo 182

15 4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-metilpiperidin-1-il} {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (*mezcla de isómeros*)



A una solución de ácido 2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (127 mg, 511  
 20  $\mu$ mol) y clorhidrato de 5-(3-metilpiperidin-4-il)-5-azaspiro[2.5]octano (*racémico*) (125 mg, 511  $\mu$ mol) en 6 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente *N,N*-diisopropiletilamina (560  $\mu$ l, 3,2 mmol) y anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (400  $\mu$ l, 50 % de pureza, 660  $\mu$ mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, se acidificó con ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativa (columna:  
 25 Chromatorex C18 10  $\mu$ m, 250 x 30 mm, eluyente A: agua, B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 15 % B; 4,5 min 30 % B; 11,5 min 50 % B; 12 min 100 % B; 18 min 100 % B; tasa de flujo: 50 ml/min; ácido fórmico 0,1 %). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se liofilizaron. El residuo se aplicó a Isolute® y se purificó usando un cartucho Biotage® (28 g Sfähr NH; gradiente

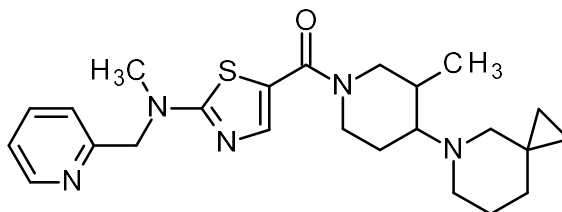
DCM/MeOH: 2-20 % MeOH; tasa de flujo: 25 ml/min). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron, y se secaron bajo alto vacío. Esto dio 68 mg (100 % de pureza, 30 % del teórico) del compuesto diana.

LC-MS (Método 1):  $t_R$  = 0,81 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 440  $[M+H]^+$ .

5

### **Ejemplo 183 y Ejemplo 184**

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-metilpiperidin-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (*isómeros 1 y 2*)



- 10 Se separaron 68 mg de la mezcla de isómeros de 4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-etilpiperidin-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona (Ejemplo 182) en los isómeros por HPLC preparativa en una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5  $\mu$ m, 20 x 250 mm; eluyente: 100 % etanol + 0,2 % dietilamina; tasa de flujo: 15 ml/min; temperatura: 60 °C, detección: 220 nm]: Los dos diastereómeros se recogieron por separado y se liofilizaron.

- 15 Ejemplo 183 (*isómero 1*):

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-metilpiperidin-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 28 mg

- 20  $t_R$  = 10,96 min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak AY-H 5  $\mu$ m, 4,6 mm x 250 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 0:100; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 70 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 4):  $t_R$  = 0,83 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 440  $[M+H]^+$

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0,014 (0,63), 0,237 (4,03), 0,246 (1,81), 0,257 (2,12), 0,267 (1,56), 0,280 (0,61), 0,738 (4,43), 0,755 (4,63), 1,154 (0,46), 1,172 (0,48), 1,186 (0,65), 1,300 (0,94), 1,316 (0,75), 1,330 (0,74), 1,558 (1,16), 1,572 (1,61), 1,585 (1,06), 1,731 (0,56), 1,760 (0,50), 2,058 (0,54), 2,085 (2,49), 2,099 (2,87), 2,126 (0,90), 2,272 (0,44), 2,830 (0,41), 2,993 (0,40), 3,161 (16,00), 3,317 (0,73), 3,325 (1,04), 3,346 (0,59), 3,351 (1,18), 3,410 (2,80), 3,420 (2,54), 3,440 (1,15), 3,449 (0,62), 3,454 (0,62), 4,134 (0,70), 4,165 (0,67), 4,265 (0,52), 4,298 (0,53), 4,793 (3,83), 4,796 (3,85), 7,257 (1,64), 7,276 (2,53), 7,287 (0,96), 7,293 (1,05), 7,306 (0,99), 7,478 (6,07), 7,748 (0,92), 7,752 (0,95), 7,767 (1,63), 7,771 (1,63), 7,786 (0,81), 7,790 (0,79), 8,520 (1,25), 8,530 (1,24).

$[\alpha]_D^{20} = +30,44^\circ$  (c = 0,265, metanol).

10 Ejemplo 184 (isómero 2):

4-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)-3-metilpiperidin-1-il] {2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}metanona

Rendimiento: 26 mg

15  $t_R = 12,94$  min; pureza química > 99 %; > 99 % ed

[Columna: Daicel Chiralpak AY-H 5 µm, 4,6 mm x 250 mm; eluyente: n-heptano/etanol + 0,2 % dietilamina 0:100; tasa de flujo: 1 ml/min; temperatura: 70 °C; detección UV: 220 nm].

LC-MS (Método 4):  $t_R = 0,82$  min; MS (ESIpos): m/z = 440 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0,237 (4,52), 0,246 (2,15), 0,256 (2,47), 0,267 (1,80), 0,738 (4,82), 0,755 (4,98), 1,154 (0,52), 1,172 (0,54), 1,186 (0,75), 1,299 (1,08), 1,315 (0,85), 1,331 (0,87), 1,558 (1,33), 1,572 (1,82), 1,585 (1,24), 1,732 (0,66), 1,761 (0,57), 2,057 (0,71), 2,084 (3,04), 2,098 (3,47), 2,126 (1,08), 2,270 (0,52), 2,829 (0,49), 2,963 (0,44), 2,996 (0,45), 3,160 (16,00), 3,319 (0,76), 3,330 (1,02), 3,336 (1,01), 3,433 (1,20), 3,449 (0,63), 4,132 (0,78), 4,166 (0,77), 4,264 (0,61), 4,297 (0,58), 4,796 (4,30), 7,257 (1,76), 7,276 (2,76), 7,287 (1,05), 7,293 (1,17), 7,305 (1,05), 7,478 (6,01), 7,748 (0,94), 7,752 (0,95), 7,767 (1,66), 7,771 (1,66), 7,786 (0,82), 7,790 (0,81), 8,520 (1,36), 8,530 (1,37).

$[\alpha]_D^{20} = -23,53^\circ$  (c = 0,255, metanol).

**B. Evaluación de la eficacia farmacológica**

La actividad farmacológica de los compuestos de la invención puede demostrarse mediante estudios *in vitro* e *in vivo* como es conocido por la persona versada en la técnica. Los ejemplos de aplicación que siguen describen la acción biológica de los compuestos de la invención, sin restringir la invención a estos ejemplos. Se llevaron a cabo estudios de unión (B-1.) y estudios de actividad (B-2.) para la caracterización *in vitro* de la interacción receptor/sustancia y la determinación de la actividad biológica, respectivamente.

B-1. Estudios de unión in vitro de radioligando para la determinación de las constantes de disociación  $K_i$  en el adrenorreceptor humano ADRA2C (Eurofins Panlabs Discovery Services, Taiwan, Ltd)

Se utilizó un ensayo de competencia basado en [ $^3\text{H}$ ] rauwolscina como radioligando para determinar la afinidad de unión de las sustancias de ensayo en el receptor humano ADRA2C.

Para configurar el ensayo de competencia, se determinó la constante de disociación en equilibrio  $K_d$  del radioligando [ $^3\text{H}$ ] rauwolscina en un experimento de saturación. Con este fin, se incubaron homogeneizados de células CHO-K1 que expresan recombinantemente el receptor humano ADRA2C con concentraciones crecientes de los radiotrazadores durante 1 h a 4 °C en tampón de unión (ácido tris-clorhídrico 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4). La unión inespecífica se determinó mediante la adición de un exceso del ligando no marcado radiactivamente prazosina (10  $\mu\text{M}$ ). La radiactividad se determinó en un contador de centelleo.

Los experimentos de competencia se llevaron a cabo en presencia de 0,5 nM de [ $^3\text{H}$ ] rauwolscina y concentraciones crecientes de las sustancias de ensayo a caracterizar, bajo las condiciones descritas anteriormente. La concentración de sustancia que desplaza el 50 % del ligando radiomarcado se denomina valor de  $\text{IC}_{50}$ .

El valor de  $\text{IC}_{50}$  medido en el experimento de competencia y el valor de  $K_d$  del experimento de saturación, utilizando la ecuación de Cheng Prusoff [Cheng Y, Prusoff WH. Relación entre la constante de inhibición ( $K_i$ ) y la concentración de inhibidor que causa el 50 por ciento de inhibición ( $\text{I}_{50}$ ) de una reacción enzimática. Biochem Pharmacol. 22 (23): 3099–108. doi:10.1016/0006-2952(73)90196-2. PMID 4202581 PMID: 4202581], se utilizó para calcular la constante de equilibrio  $K_i$  del inhibidor, la cual describe la afinidad de las sustancias de ensayo por el receptor.

**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 Tabla 1 a continuación muestra la afinidad de unión al receptor humano ADRA2C ( $K_i$  [nM]) y la inhibición media máxima del receptor humano ADRA2C ( $IC_{50}$  [nM]) de modalidades representativas de la invención:

Tabla 1.

| <b>Ejemplo nro.</b> | <b>hAR<math>\alpha_{2C}</math><br/><math>IC_{50}</math> [nM]</b> | <b>hAR<math>\alpha_{2C}</math><br/><math>K_i</math> [nM]</b> |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 26                  | 0,96                                                             | 0,43                                                         |

Los datos de la Tabla 1 muestran que las sustancias de ensayo enumeradas se unen al receptor humano ADRA2C y bloquean la actividad biológica del receptor humano ADRA2C. En consecuencia, los resultados de la Tabla 1 confirman el mecanismo de acción de los compuestos de la invención como inhibidores de ADRA2C.

#### B-2. Ensayo de actividad *in vitro* para determinar la inhibición de ADRA2C recombinante

El receptor humano ADRA2C pertenece a los receptores acoplados a proteína G (proteína dependiente de guanina), cuya función principal es la transducción de señales hacia el interior de la célula.

Las investigaciones de la inhibición de los receptores ADRA2C humanos recombinantes se llevaron a cabo con células CHO-K1 transfectadas de forma estable que coexpresan la proteína  $G_{aq}$  y la fotoproteína sensible al calcio aequorina. En este sistema recombinante, la unión de los agonistas noradrenalina al receptor ADRA2C conduce, tras la activación de una cascada de señalización, a la liberación de calcio desde depósitos intracelulares, lo cual es detectado por el sensor intracelular de calcio aequorina como una señal bioluminiscente. El método se describe en detalle en la referencia a continuación. [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 mediante su capacidad para inhibir el aumento inducido por el agonista de la señal de bioluminiscencia. La concentración que puede bloquear la

mitad de este aumento de señal se denomina IC<sub>50</sub>. El valor de IC<sub>50</sub> se calcula utilizando la función logística de 4 parámetros (función de Hill):

Fórmula 2: Función de Hill

$$5 \quad Y(x) = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + 10^{(logIC_{50}+x) - HillSlope}}$$

Top = umbral superior, Bottom = umbral inferior, Slope = pendiente, IC<sub>50</sub> = punto de inflexión

La Tabla 2 a continuación enumera los valores de IC<sub>50</sub> de este ensayo determinados para ejemplos de trabajo individuales de la invención (algunos como valores medios de múltiples determinaciones individuales independientes):

Tabla 2.

| <b>Ejemplo<br/>nro.</b> | <b>AR<sub>α2C</sub><br/>IC<sub>50</sub> [nM]</b> |
|-------------------------|--------------------------------------------------|
| 2                       | 52                                               |
| 3                       | 360                                              |
| 4                       | 1,3                                              |
| 5                       | 56                                               |
| 6                       | 120                                              |
| 7                       | 160                                              |
| 8                       | 340                                              |
| 9                       | 17                                               |
| 10                      | 29                                               |
| 11                      | 0,9                                              |
| 12                      | 2,3                                              |
| 13                      | 5,1                                              |
| 14                      | 7,4                                              |
| 15                      | 270                                              |
| 16                      | 14,7                                             |

| <b>Ejemplo<br/>nro.</b> | <b>AR<sub>α2C</sub><br/>IC<sub>50</sub> [nM]</b> |
|-------------------------|--------------------------------------------------|
| 17                      | 577                                              |
| 18                      | 140                                              |
| 19                      | 9,3                                              |
| 20                      | 25,5                                             |
| 21                      | 12                                               |
| 22                      | 82,5                                             |
| 23                      | 56                                               |
| 24                      | 3,85                                             |
| 25                      | 37                                               |
| 26                      | 0,87                                             |
| 27                      | 2,2                                              |
| 28                      | 1,65                                             |
| 29                      | 1,7                                              |
| 30                      | 0,9                                              |
| 31                      | 0,42                                             |

| <b>Ejemplo<br/>nro.</b> | <b>AR<math>\alpha</math><sub>2C</sub><br/>IC<sub>50</sub> [nM]</b> |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 32                      | 0,49                                                               |
| 33                      | 0,18                                                               |
| 34                      | 2,7                                                                |
| 35                      | 2,1                                                                |
| 36                      | 1                                                                  |
| 37                      | 0,25                                                               |
| 38                      | 1,1                                                                |
| 39                      | 1,2                                                                |
| 40                      | 0,35                                                               |
| 41                      | 5,4                                                                |
| 42                      | 1,8                                                                |
| 43                      | 15                                                                 |
| 47                      | 2,1                                                                |
| 48                      | 3,6                                                                |
| 49                      | 119                                                                |
| 50                      | 1,75                                                               |
| 51                      | 89                                                                 |
| 52                      | 1,99                                                               |
| 53                      | 3,25                                                               |
| 54                      | 1,77                                                               |
| 57                      | 195                                                                |
| 58                      | 89                                                                 |
| 59                      | 4                                                                  |
| 60                      | 0,8                                                                |
| 61                      | 3,98                                                               |
| 62                      | 3,27                                                               |
| 63                      | 44                                                                 |
| 64                      | 0,7                                                                |

| <b>Ejemplo<br/>nro.</b> | <b>AR<math>\alpha</math><sub>2C</sub><br/>IC<sub>50</sub> [nM]</b> |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 65                      | 4,95                                                               |
| 66                      | 0,82                                                               |
| 67                      | 157                                                                |
| 68                      | 88                                                                 |
| 69                      | 81                                                                 |
| 70                      | 17                                                                 |
| 71                      | 19                                                                 |
| 72                      | 8                                                                  |
| 73                      | 86                                                                 |
| 74                      | 36                                                                 |
| 75                      | 15                                                                 |
| 76                      | 0,6                                                                |
| 77                      | 59                                                                 |
| 78                      | 8                                                                  |
| 79                      | 3,55                                                               |
| 80                      | 0,4                                                                |
| 81                      | 40                                                                 |
| 82                      | 3,2                                                                |
| 83                      | 20                                                                 |
| 84                      | 14                                                                 |
| 85                      | 1,83                                                               |
| 86                      | 7,4                                                                |
| 87                      | 1,35                                                               |
| 88                      | 6080                                                               |
| 89                      | 77                                                                 |
| 90                      | 1,68                                                               |
| 91                      | 2,2                                                                |
| 92                      | 92                                                                 |

| <b>Ejemplo<br/>nro.</b> | <b>AR<math>\alpha</math><sub>2C</sub><br/>IC<sub>50</sub> [nM]</b> |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 93                      | 15                                                                 |
| 94                      | 10                                                                 |
| 95                      | 285                                                                |
| 97                      | 0,84                                                               |
| 98                      | 71                                                                 |
| 99                      | 1,32                                                               |
| 100                     | 2,1                                                                |
| 101                     | 620                                                                |
| 103                     | 2,1                                                                |
| 104                     | 80                                                                 |
| 105                     | 1,93                                                               |
| 106                     | 1,7                                                                |
| 107                     | 50                                                                 |
| 109                     | 1,8                                                                |
| 110                     | 1350                                                               |
| 112                     | 0,87                                                               |
| 113                     | 3,7                                                                |
| 115                     | 280                                                                |
| 116                     | 8,4                                                                |
| 118                     | 3,4                                                                |
| 119                     | 185                                                                |
| 120                     | 7                                                                  |
| 121                     | 2,15                                                               |
| 122                     | 3,7                                                                |
| 123                     | 1,9                                                                |
| 124                     | 4,3                                                                |
| 125                     | 2,1                                                                |
| 126                     | 5,5                                                                |

| <b>Ejemplo<br/>nro.</b> | <b>AR<math>\alpha</math><sub>2C</sub><br/>IC<sub>50</sub> [nM]</b> |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 128                     | 21                                                                 |
| 129                     | 4                                                                  |
| 130                     | 250                                                                |
| 131                     | 76                                                                 |
| 132                     | 27                                                                 |
| 133                     | 22                                                                 |
| 134                     | 9,6                                                                |
| 135                     | 6500                                                               |
| 136                     | 635                                                                |
| 137                     | 370                                                                |
| 138                     | 39                                                                 |
| 139                     | 3,2                                                                |
| 140                     | 12                                                                 |
| 141                     | 215                                                                |
| 142                     | 8,2                                                                |
| 143                     | 1850                                                               |
| 144                     | 398                                                                |
| 145                     | 475                                                                |
| 146                     | 3550                                                               |
| 147                     | 250                                                                |
| 148                     | 62                                                                 |
| 149                     | 42                                                                 |
| 150                     | 13                                                                 |
| 151                     | 2100                                                               |
| 152                     | 28                                                                 |
| 153                     | 550                                                                |
| 154                     | 13                                                                 |
| 155                     | 1150                                                               |

| <b>Ejemplo<br/>nro.</b> | <b>AR<math>\alpha</math><sub>2C</sub><br/>IC<sub>50</sub> [nM]</b> |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 156                     | 41                                                                 |
| 157                     | 4930                                                               |
| 160                     | 23                                                                 |
| 161                     | 105                                                                |
| 162                     | 8050                                                               |
| 163                     | 37                                                                 |
| 164                     | 14                                                                 |
| 165                     | 115                                                                |
| 166                     | 24                                                                 |
| 167                     | 125                                                                |
| 168                     | 160                                                                |
| 169                     | 80                                                                 |
| 170                     | 28                                                                 |
| 171                     | 4,3                                                                |
| 172                     | 43                                                                 |
| 173                     | 2800                                                               |
| 174                     | 3,1                                                                |
| 175                     | 115                                                                |
| 177                     | 2,1                                                                |
| 178                     | 9,4                                                                |
| 180                     | 1550                                                               |
| 181                     | 365                                                                |
| 183                     | 160                                                                |
| 184                     | 9                                                                  |

Los datos de la Tabla 2 muestran que las sustancias de ensayo enumeradas bloquean la actividad biológica del receptor humano ADRA2C. En consecuencia, los resultados de la Tabla 1 confirman el mecanismo de acción de los compuestos de la invención como inhibidores de ADRA2C.

### B-3. Modelo animal de apnea obstructiva del sueño en el cerdo

Usando presión negativa, es posible inducir el colapso y, por lo tanto, la obstrucción de las vías respiratorias superiores en cerdos anestesiados que respiran espontáneamente [Wirth *et al.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013)].

Para el modelo se utilizan cerdos German Landrace. Se anestesia y traqueotomiza a los cerdos. Se inserta una cánula en la parte rostral y otra en la parte caudal de la tráquea. Usando un conector en T, la cánula rostral se conecta, por un lado, a un dispositivo que genera presiones negativas y, por otro lado, a la cánula caudal. Usando un conector en T, la cánula caudal se conecta a la cánula rostral y a un tubo que permite la respiración espontánea evitando las vías respiratorias superiores. Mediante el cierre y la apertura apropiados de los tubos, es así posible que el cerdo cambie de la respiración nasal normal a la respiración a través de la cánula caudal durante el tiempo en que las vías respiratorias superiores están aisladas y conectadas al dispositivo para generar presiones negativas.

En determinados momentos, la colapsabilidad de las vías respiratorias superiores se prueba haciendo que el cerdo respire a través de la cánula caudal y aplicando presiones negativas de -50, -100 y -150 cm de columna de agua (cmH<sub>2</sub>O) a las vías respiratorias superiores. Esto causa que las vías respiratorias superiores colapsen, lo cual se manifiesta en una interrupción del flujo de aire y una caída de presión en el sistema de tubos. Esta prueba se realiza antes de la administración de la sustancia de ensayo y a ciertos intervalos después de la administración de la sustancia de ensayo. Una sustancia de ensayo apropiadamente eficaz puede prevenir este colapso de las vías respiratorias en la fase inspiratoria.

La administración de la sustancia de ensayo puede ser intranasal, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intraduodenal o intragástrica.

**C. Ejemplos de trabajo de composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas como sigue:

**Comprimido:**

Composición:

100 mg del compuesto de la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

La mezcla del compuesto de la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) de PVP en agua. Los gránulos se secan y luego se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime utilizando una prensa de comprimidos convencional (véase arriba para el formato del comprimido). El valor guía utilizado para el prensado es una fuerza de prensado de 15 kN.

**Suspensión para administración oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto de la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de FMC, Pensilvania, EE. UU.) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral corresponden a una dosis única de 100 mg del compuesto de la invención.

Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol; se añade el compuesto de la invención a la suspensión. Se añade el agua mientras se agita. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que se complete el hinchamiento del Rhodigel.

**Solución para administración oral:**

Composición:

500 mg del compuesto de la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral corresponden a una dosis única de 100 mg del compuesto de la invención.

**Producción:**

El compuesto de la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. La operación de agitación se continúa hasta que se complete la disolución del compuesto de la invención.

**Solución i.v.:**

El compuesto de la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación, en un disolvente fisiológicamente aceptable (p. ej., solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se somete a filtración estéril y se dispensa en recipientes de inyección estériles y libres de pirógenos.

**Solución para administración nasal:**

El compuesto de la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación, en un disolvente fisiológicamente aceptable (p. ej., agua purificada, tampón fosfato, tampón citrato). La solución puede contener, además, aditivos para isotonicidad, para conservación, para ajustar el pH, para mejorar la solubilidad y/o para estabilización.