



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 945**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01) **A61K 31/454** (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08854224 .6**

96 Fecha de presentación : **20.11.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2227466**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2010**

54 Título: **Piperidinas sustituidas con heteroarilos.**

30 Prioridad: **30.11.2007 DE 10 2007 057 718**
20.02.2008 DE 10 2008 010 221

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.08.2011

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA**
AKTIENGESSELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es: **Heimbach, Dirk;**
Röhrig, Susanne;
Schneider, Dirk;
Rester, Ulrich;
Bender, Eckhard;
Meininghaus, Mark;
Zimmermann, Katja;
Zubov, Dimitry;
Buchmüller, Anja;
Von Degenfeld, Georges;
Gerdes, Christoph;
Gerisch, Michael;
Gnoth, Mark, Jean;
Cancho Grande, Yolanda;
Gericke, Kersten, Matthias y
Jeske, Mario

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Piperidinas sustituidas con heteroarilos

La presente solicitud se refiere a nuevas piperidinas sustituidas con heteroarilo, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiocirculatorias y de enfermedades tumorales.

Los trombocitos (plaquetas) son un factor esencial tanto en hemostasia (hemostasis) como también en el caso de enfermedades tromboembólicas. En el sistema arterial en particular, a los trombocitos les corresponde una importancia central en la interacción compleja entre los componentes sanguíneos y las paredes vasculares. Una activación no deseada de trombocitos puede causar enfermedades tromboembólicas y complicaciones trombocíticas con estados potencialmente mortales por medio de la formación de trombos ricos en plaquetas.

Uno de los activadores de plaquetas más potentes es la proteasa de la coagulación trombina, que se forma en las paredes de los vasos sanguíneos lesionados y además de la formación de fibrina provoca la activación de trombocitos, células endoteliales y células mesenquimales (Vu TKH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR, Cell 1991, 64, 1057-1068). En trombocitos *in vitro* y en modelos animales los inhibidores de trombina inhiben la agregación plaquetaria o la formación de trombos ricos en plaquetas. En seres humanos, pueden evitarse o tratarse con éxito trombosis arteriales con inhibidores de la función trombocítica e inhibidores de trombina (Bhatt DL, Topol EJ, Nat. Rev. Drug Discov. 2003, 2, 15-28). Existe una alta probabilidad, por lo tanto, de que los antagonistas de la actividad de la trombina sobre las plaquetas reduzcan la formación de trombos y la aparición de consecuencias clínicas tales como infarto de miocardio y apoplejía. Otras actuaciones celulares de la trombina, por ejemplo, sobre células endoteliales vasculares y células del músculo liso, leucocitos y fibroblastos, son, posiblemente, responsables de enfermedades inflamatorias y proliferativas.

Los efectos celulares de la trombina están mediados al menos parcialmente por una familia de receptores acoplados a proteína G (receptores activados por proteasa, PAR), cuyo prototipo lo representa el receptor PAR-1. El PAR-1 se activa por medio de la unión a trombina y fisión proteolítica de su extremo N presente extracelularmente. Mediante la proteólisis se libera un nuevo extremo N con la secuencia de aminoácidos SFLLRN..., que provoca, como agonista (ligando enlazado) la activación intramolecular del receptor y la transmisión de la señal intracelular. Pueden usarse péptidos derivados de la secuencia del ligando enlazado como agonistas del receptor y provocan la activación y la agregación de trombocitos. Otras proteasas también son capaces de activar el PAR-1, entre ellas, por ejemplo, plasmina, factor VIIa, factor Xa, tripsina, proteína C activada (aPC), triptasa, catepsina G, proteinasa 3, granzima A, elastasa y metaloproteasa de matriz 1 (MMP-1).

A diferencia de la inhibición de la actividad de proteasa de la trombina con inhibidores directos de trombina, el bloqueo del PAR-1 puede provocar la inhibición de la activación de trombocitos sin disminuir la capacidad de coagulación de la sangre (anticoagulación).

Los anticuerpos y otros antagonistas de PAR-1 selectivos inhiben la agregación inducida por trombina de trombocitos *in vitro* en concentraciones medias de trombina (Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR, J. Clin. Invest. 1999, 103, 879-887). Otro receptor de trombina con posible importancia para el proceso trombótico patofisiológico, el PAR-4, se ha identificado en trombocitos humanos y animales. En trombosis experimentales en animales con una muestra de expresión de PAR comparable a la de los seres humanos, los antagonistas de PAR-1 reducen la formación de trombos ricos en plaquetas (Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304, 855-861).

En los últimos años, se ha analizado la actividad inhibidora de la función plaquetaria de una pluralidad de sustancias, pero en la práctica sólo unos pocos inhibidores de la función plaquetaria han tenido resultados positivos. Por lo tanto, existe la necesidad de productos farmacéuticos que inhiban específicamente una reacción plaquetaria incrementada sin aumentar el riesgo de hemorragia y, por lo tanto, disminuyendo el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Los efectos de la trombina que están mediados por el receptor PAR-1 tienen efectos sobre el desarrollo de enfermedades durante y después de la cirugía para colocar un injerto de derivación de arteria coronaria (CABG), así como de otras intervenciones quirúrgicas y, en particular, intervenciones quirúrgicas con circulación extracorporeal (por ejemplo máquina corazón-pulmón). En el desarrollo de la intervención pueden surgir complicaciones hemorrágicas debido a la medicación preoperatoria o intraoperatoria con sustancias anticoagulantes y/o antiagregantes. Por este motivo debe suprimirse temporalmente, por ejemplo, una medicación con Clopidogrel varios días antes de un CABG. Además, se puede provocar, tal como se ha mencionado, (por ejemplo, debido al contacto prolongado entre la sangre y superficies artificiales al usar circulación extracorporeal o en transfusiones de sangre) la formación de una coagulación intravascular diseminada o coagulopatía de consumo (DIC), que puede provocar de forma secundaria complicaciones hemorrágicas. Posteriormente, provoca frecuentemente restenosis de la derivación

venosa o arterial colocada (hasta su cierre), debido a trombosis, fibrosis íntima, arteriosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias, ataque isquémico transitorio (TIA) y/o apoplejía.

El receptor PAR-1 se expresa en seres humanos también en otras células, entre ellas, por ejemplo, células endoteliales, células de músculos vasculares lisos y células tumorales. Las enfermedades de tumores malignos (cáncer) tienen una incidencia alta y están, en general, acompañadas de una alta mortalidad. Las terapias actuales sólo logran una remisión total sobre una fracción de los pacientes y están unidas típicamente a efectos secundarios graves. Por lo tanto, existe una gran necesidad de terapias eficaces y seguras. El receptor PAR-1 contribuye a la aparición, el crecimiento, la invasividad y la metástasis de cáncer. Además, media sobre las señales de PAR-1 expresado en células endoteliales que desembocan en el crecimiento vascular (angiogénesis), un proceso que es imprescindible para posibilitar un crecimiento tumoral superior a aproximadamente 1 mm³. La angiogénesis contribuye también a la aparición o al agravamiento de otras enfermedades, entre las que se encuentran, por ejemplo, enfermedades cancerosas hematopoyéticas, degeneración macular que causa ceguera y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y colitis.

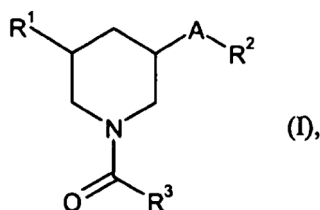
La sepsis (o septicemia) es una enfermedad frecuente con una mortalidad alta. Los síntomas iniciales de la sepsis son típicamente no específicos (por ejemplo, fiebre, malestar general) y posteriormente puede provocar, sin embargo, la activación generalizada del sistema de coagulación (coagulación intravascular diseminada o coagulopatía de consumo (DIC) con microtrombolización en distintos órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. La DIC también puede aparecer independientemente de una sepsis, por ejemplo, en el marco de intervenciones quirúrgicas o de enfermedades tumorales.

La terapia de la sepsis consiste, por una parte, en la supresión de las causas de la infección, por ejemplo, mediante la eliminación operacional del foco séptico y antibiosis. Por otra parte, consiste en el tratamiento médico intensivo temporal del sistema orgánico lesionado. Las terapias para los distintos estadios de estas enfermedades se describen, por ejemplo, en la publicación siguiente (Dellinger y col., Crit. Care Med. 2004, 32, 858-873). Para la DIC no existe ninguna terapia que haya sido comprobada eficazmente.

Un objeto de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar nuevos antagonistas PAR-1 para el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, enfermedades cardiocirculatorias y enfermedades tromboembólicas, así como enfermedades tumorales en seres humanos y animales.

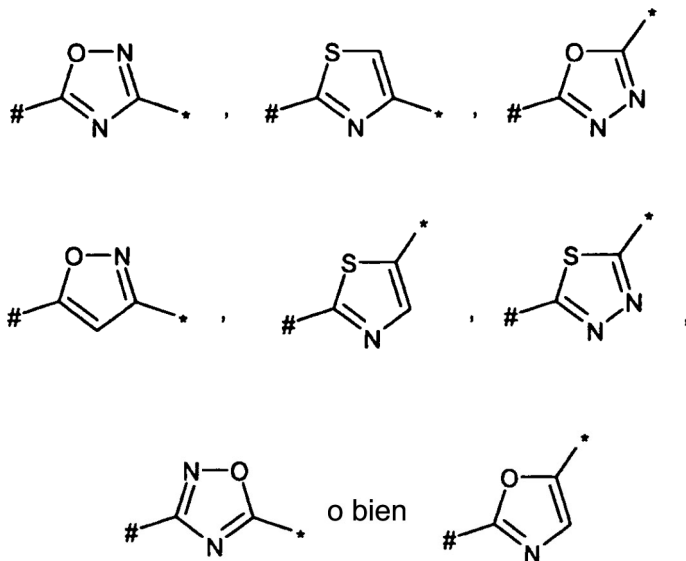
Los documentos WO 2006/012226, WO 2006/020598, WO 2007/038138, WO 2007/130898, WO 2007/101270 y US 2006/0004049 describen piperidinas estructuralmente similares como inhibidores de 11-β HSD1 para el tratamiento de, entre otras enfermedades, diabetes, enfermedades tromboembólicas y apoplejía.

Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula



en la que

A representa un grupo de la fórmula



en la que

5 # es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a R²,

R¹ representa fenilo,

10 pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, metilsulfonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆,

pudiendo estar el alcoxi C₂-C₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metoxi y etoxi,

y

15 pudiendo estar el cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno y alquilo C₁-C₄,

R² representa hidrógeno, trifluorometilo, aminometilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciclopentenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo, 1,3-benzodioxolilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o piridilaminocarbonilo,

20 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, amino, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

25 pudiendo estar el alquilamino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alcoxi C₁-C₄ y alquilamino C₁-C₆,

y

pudiendo estar el alquilo C₁-C₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄,

alquilcarbonilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 , alcoxycarbonilamino C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilamino C_3-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo, fenoxi, heteroarilo de 5 ó 6 y heteroariltio 5 ó 6,

- 5 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo, el fenoxi, el heteroarilo y el heteroariltio sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

R^3 representa alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

- 10 pudiendo estar el alquilo, el alcoxi C_2-C_6 y el alquilamino sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_1-C_4 ,

y

- 15 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, amino, aminometilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_6 , alcoxycarbonilamino C_1-C_4 y alquilaminocarbonilo C_1-C_4 ,

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

- 20 Son compuestos según la invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas que se mencionan a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) que se mencionan más adelante como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos en la fórmula (I) que se mencionan a continuación no se trate ya de sales, solvatos o solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden estar presentes con independencia de su estructura en formas isómeras (enantiómeros, diastereómeros). La presente invención comprende, por ello, los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas correspondientes. A partir de mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los componentes individuales estereoisoméricos de un modo conocido.

- 30 En caso de que los compuestos según la invención puedan estar presentes en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

Como sales son preferentes en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. No obstante, también están comprendidas sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

- 35 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

- 40 Sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como, por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos, tales como, por ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trisetanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-meetilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina.

- 45 Como solvatos se definen en el ámbito de la invención las formas de compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua.

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término profármacos comprende compuestos que pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de permanencia en el organismo se convierten en compuestos según la invención (por ejemplo metabólica o hidrolíticamente).

En el ámbito de la presente invención, los sustituyentes tienen, siempre que no se especifique lo contrario, el significado siguiente:

- 5 Alquilo por sí mismo y „alc“ y „alquil“ en alcoxi, alquilamino, alquiltio, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi y alquilsulfonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, que representa, por ejemplo y preferentemente, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.
- Alquenilo representa un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono. Preferentemente, es un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 4, de modo particularmente preferentemente con 2 a 3 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: Vinilo, alilo, n-prop-1-en-1-ilo y n-but-2-en-1-ilo.
- 10 Alcoxi representa, por ejemplo y preferentemente, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.
- Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente uno de otro), que representa, por ejemplo y preferentemente, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-iso-propil-N-n-propilamino y N-terc-butil-N-metilamino. Alquilamino C₁-C₄ representa, por ejemplo, un resto monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono o representa un resto dialquilamino con, en cada caso, 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.
- 15 Alquiltio representa, por ejemplo y preferentemente, metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, n-butiltio, terc-butiltio-n-pentiltio y n-hexiltio.
- 20 Alquilcarbonilo representa, por ejemplo y preferentemente, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.
- Alcoxycarbonilo representa, por ejemplo y preferentemente, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, iso-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentoxycarbonilo y n-hexoxycarbonilo.
- 25 Alcoxycarbonilamino representa, por ejemplo y preferentemente, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, n-propoxycarbonilamino, iso-propoxycarbonilamino, n-butoxycarbonilamino y terc-butoxycarbonilamino.
- Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente uno de otro), que representa, por ejemplo y preferentemente, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, iso-propilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-iso-propil-N-n-propilaminocarbonilo y N-terc-butil-N-metilaminocarbonilo. Alquilaminocarbonilo C₁-C₄ representa, por ejemplo, un resto monoalquilaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono o representa un resto dialquilaminocarbonilo con, en cada caso, 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.
- 30 Alquilcarbonilamino representa, por ejemplo y preferentemente, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, iso-propilcarbonilamino, n-butilcarbonilamino y terc-butilcarbonilamino.
- 35 Alquilcarboniloxi representa, por ejemplo y preferentemente, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, iso-propilcarboniloxi, n-butilcarboniloxi y terc-butilcarboniloxi.
- Alquilsulfonilo representa, por ejemplo y preferentemente, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo y n-hexilsulfonilo.
- 40 Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo monocíclico con, por regla general, de 3 a 7, preferentemente 5 ó 6, átomos de carbono; por ejemplo y preferentemente, para cicloalquilo se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- Cicloalquilamino representa un grupo cicloalquilamino monocíclico con, por regla general, de 3 a 6, preferentemente 3 ó 4, átomos de carbono; por ejemplo y preferentemente, para cicloalquilamino se pueden mencionar ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino y cicloheptilamino.
- 45 Heterocíclico representa un resto monocíclico heterocíclico con 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 3, preferentemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos de la serie N, O, S, SO₂, pudiendo formar un átomo de nitrógeno también un N-óxido. Los restos heterocíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Son preferentes los restos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros monocíclicos saturados con hasta dos heteroátomos de la serie O, N y S, que representan por ejemplo y preferentemente pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotienilo, piranilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, tiopiranilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo.
- 50

Heteroarilo representa un resto aromático monocíclico con, por regla general, 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y N, pudiendo formar un átomo de nitrógeno también un N-óxido, que representa, por ejemplo y preferentemente, tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo.

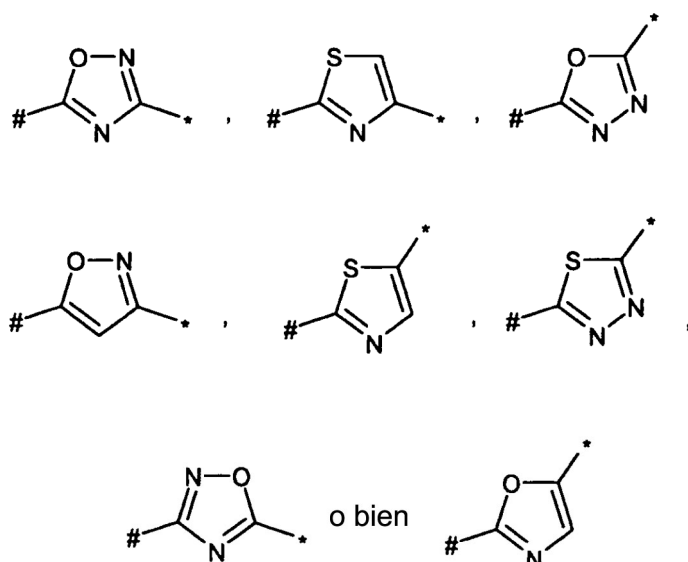
- 5 Heteroariltio representa un resto heteroariltio aromático monocíclico con, por regla general, 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y N, pudiendo formar un átomo de nitrógeno también un N-óxido, que representa, por ejemplo y preferentemente, tieniltio, furiltio, pirroliltio, triazoliltio, oxazoliltio, isoxazoliltio, oxadiazoliltio, pirazoliltio, imidazoliltio, piridiltio, pirimidiltio, piridaziniltio, piraziniltio.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente representa flúor y cloro.

- 10 En la fórmula del grupo que puede representar A, el punto final de la línea, junto al cual se encuentra un # o un *, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino un componente de la unión al átomo al que está unido A.

Son preferentes compuestos de la fórmula (I), en la que

A representa un grupo de la fórmula



15

en la que

es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

- 20 * es el punto de unión a R²,

R¹ representa fenilo,

estando el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi, metilsulfonilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

- 25 R² representa hidrógeno, trifluorometilo, aminometilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, ciclopentilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo, 1,3-benzodioxolilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o piridilaminocarbonilo,

pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etilamino, terc-butoxicarbonilamino y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

pudiendo estar el etilamino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metoxi y dimetilamino, y

- 5 pudiendo estar el metilo y el etilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, metilcarbonilo, etilcarbonilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₄, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilamino, ciclopropilo, ciclopropilamino, heterociclico de 4 a 6 miembros, fenilo, fenoxi, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heteroariltio de 5 ó 6 miembros,

- 10 pudiendo estar el heterociclico, el fenilo, el fenoxi, el heteroarilo y el heteroariltio sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroximetilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

R³ representa alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclico de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el alquilo y el alquilamino sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, amino, metoxi y etoxi,

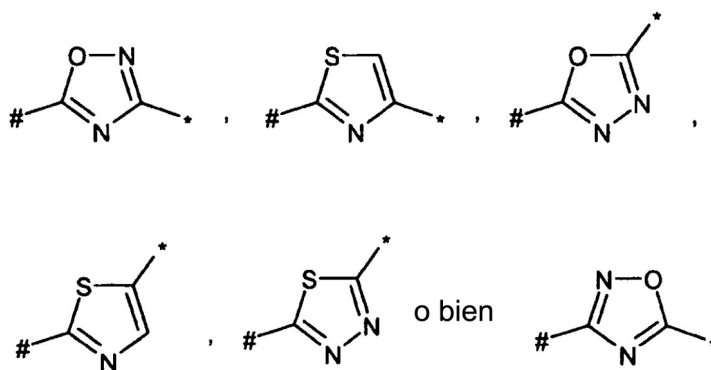
- 15 y

pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclico, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, aminometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi y dimetilamino,

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

- 20 Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa un grupo de la fórmula



en la que

es el punto de unión al anillo de piperidina,

- 25 y

* es el punto de unión a R²,

R¹ representa fenilo,

estando el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, isopropilo y metoxi,

- 30 R² representa metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, terc-butilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahispiridinilo, fenilo, 1,3-benzodioxolilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,

- 35 pudiendo estar el azetidino, el oxetanilo, el pirrolidinilo, el tetrahidropiridinilo, el fenilo, el tienilo, el furanilo, el pirrolilo, el tiazolilo, el isoxazolilo, el imidazolilo, el triazolilo, el piridilo, el pirimidinilo y el pirazinilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi y etilamino,

pudiendo estar el etilamino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metoxi y dimetilamino,

y

- 5 pudiendo estar el metilo y el etilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, amino, metoxi y etoxi, isopropoxi, dialquilamino, metilsulfonilo, ciclopropilamino, morfolinilo, fenilo y fenoxi,

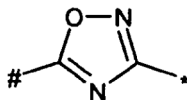
pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

- 10 R^3 representa terc-butilo, N-metil-N-etilamino, metoxialquilamino, ciclopropilo, ciclopentilo, azetidinilo, 3,3-difluoroazetidinilo, 3-hidroxiazetidinilo, 3-metilazetidinilo, 3-metoxiazetidinilo, 3-dimetilaminoazetidinilo, pirroldinilo, 3,3-difluoropirroldin-1-ilo, 3-hidroxipirroldin-1-ilo, 3-aminopirroldin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-hidroxi-pipendin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 4-cianopiperidin-1-ilo, 3-metoxipiperidin-1-ilo, tiazolidinilo, morfolin-4-ilo, 2,2-dimetilmorfolin-4-ilo, 2-oxopipenazin-1-ilo o 3-oxo-4-metil-pipenazin-1-ilo,

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

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

- 15 A representa un grupo de la fórmula



,

en la que

es el punto de unión al anillo de piperidina,

- 20 y

* es el punto de unión a R^2 ,

R^1 representa fenilo,

estando el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo y etilo,

- 25 R^2 representa metilo, etilo o isopropilo,

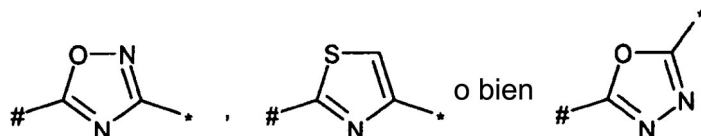
pudiendo estar el metilo y el etilo sustituidos con un sustituyente metoxi,

R^3 representa 3-hidroxiazetidinilo, 3-hidroxipirroldin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-ciano-piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

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

- 30 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa un grupo de la fórmula



en la que

es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a R²,

R¹ representa fenilo,

- 5 pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆,

pudiendo estar el alcoxi C₂-C₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metoxi y etoxi,

y

- 10 pudiendo estar el cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno y alquilo C₁-C₄,

R² representa hidrógeno, aminometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo, 1,3-benzodioxolilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

- 15 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclico de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

- 20 pudiendo estar el alquilamino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alcoxi C₁-C₄ y alquilamino C₁-C₆,

y

pudiendo estar sustituido el alquilo C₁-C₂ con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilsulfonilo C₁-C₄, alcoxicarbonilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo, fenoxi y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

- 25 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo, el fenoxi y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclico de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

- 30 R³ representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el alquilo, el alcoxi C₂-C₆ y el alquilamino sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, ciano y alcoxi C₁-C₄,

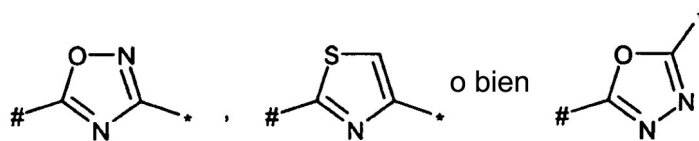
y

- 35 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, amino, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆, alcoxicarbonilamino C₁-C₄ y alquilaminocarbonilo C₁-C₄,

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

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa un grupo de la fórmula



en la que

es el punto de unión al anillo de piperidina,

5 y

* es el punto de unión a R²,

R¹ representa fenilo,

estando el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄,

10 R² representa hidrógeno, aminometilo, alquilo C₁-C₄, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo, 1,3-benzodioxolilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etilamino y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

15 pudiendo estar el etilamino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metoxi y dimetilamino, y

pudiendo estar el metilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metilo, sulfonilo, etilsulfonilo, terc-butoxicarbonilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo, fenoxi y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

20 pudiendo estar el heterociclilo, el fenilo, el fenoxi y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

R³ representa alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

25 pudiendo estar el alquilamino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, metoxi y etoxi,

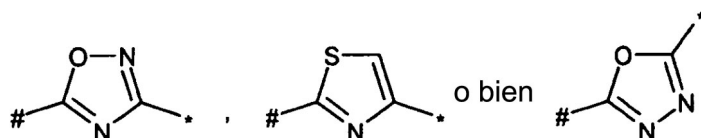
y

pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

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

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa un grupo de la fórmula



en la que

es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a R²,

R¹ representa fenilo,

- 5 estando el fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi, etilo, isopropilo y metoxi,

R² representa hidrógeno, aminometilo, metilo, n-propilo, terc-butilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tetrahidropiridinilo, fenilo, 1,3-benzodioxolilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridilo o pirazinilo,

- 10 pudiendo estar el tetrahidropiridinilo, el fenilo, el tiazolilo, el isoxazolilo, el piridilo y el pirazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etilamino y morfolinilo,

pudiendo estar el etilamino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metoxi y dimetilamino, y

- 15 pudiendo estar el metilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metilsulfonilo, terc-butoxicarbonilamino, morfolinilo, fenilo y fenoxi,

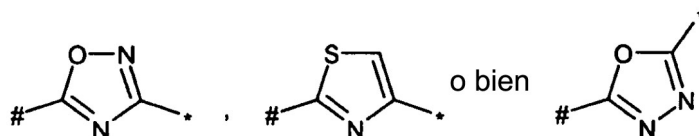
pudiendo estar el morfolinilo, el fenilo y el fenoxi sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

- 20 R³ representa terc-butilo, N-metil-N-etilamino, metoxialquilamino, ciclopentilo, pirroldinilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-cianopiperidin-1-ilo o morfolinilo,

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

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa un grupo de la fórmula



- 25 en la que

es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a R²,

R¹ representa fenilo,

- 30 estando el fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi, etilo, isopropilo y metoxi,

R² representa hidrógeno, aminometilo, metilo, n-propilo, terc-butilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tetrahidropiridinilo, fenilo, 1,3-benzodioxolilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridilo o pirazinilo,

- 35 pudiendo estar el tetrahidropiridinilo, el fenilo, el tiazolilo, el isoxazolilo, el piridilo y el pirazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, etilamina y morfolinilo,

pudiendo estar el etilamino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metoxi y dimetilamino,

y

pudiendo estar el metilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metilsulfonilo, terc-butoxicarbonilamino, morfolinilo, fenilo y fenoxi,

- 5 pudiendo estar el morfolinilo, el fenilo y el fenoxi sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

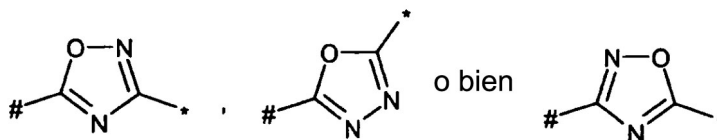
R^3 representa terc-butilo, N-metil-N-etilamino, metoxialquilamino, ciclopentilo o morfolinilo,

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

- 10 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que los sustituyentes $-R^1$ y $-A-R^2$ se encuentran en posición cis entre sí.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa un grupo de la fórmula



en la que

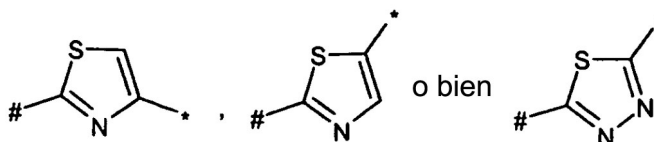
- 15 # es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a R^2 .

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa un grupo de la fórmula



- 20

en la que

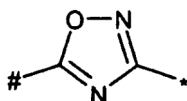
es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a R^2 .

- 25 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa un grupo de la fórmula



en la que

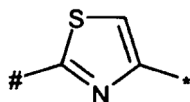
es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a R².

5 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa un grupo de la fórmula



en la que

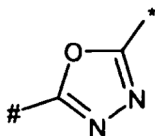
es el punto de unión al anillo de piperidina,

10 y

* es el punto de unión a R².

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa un grupo de la fórmula



15 en la que

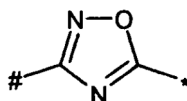
es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a R².

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

20 A representa un grupo de la fórmula



en la que

es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

25 * es el punto de unión a R².

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 representa fenilo, estando el fenilo sustituido con un sustituyente en posición para con respecto al sitio de unión al anillo de piperidina seleccionado del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi y etilo.

5 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 representa metilo, etilo o isopropilo, pudiendo estar el metilo y el etilo sustituidos con un sustituyente metoxi.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 representa metilo, etilo o isopropilo.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 representa 2-metoxi-et-1-ilo.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que R^3 representa 3-hidroxiazetidino, 3-hidroxipirrolidino, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-cianopiperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

10 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que R^3 representa morfolin-4-ilo.

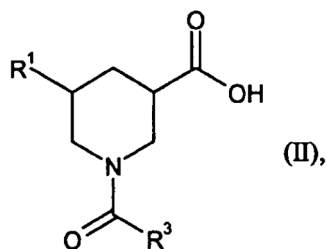
También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que R^3 representa 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

Las definiciones de restos especificadas en las combinaciones o combinaciones preferentes de restos respectivas se sustituyen a voluntad, también, independientemente de las combinaciones de restos respectivas indicadas, por definiciones de restos de otras combinaciones.

15 Son muy particularmente preferentes combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia indicados anteriormente.

Además, un objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, en el que

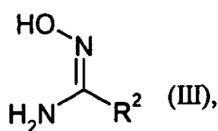
[A] compuestos de la fórmula



20

en la que

R^1 y R^3 presentan el significado indicado anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula

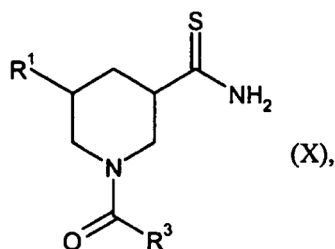


25 en la que

R^2 presenta el significado indicado anteriormente,

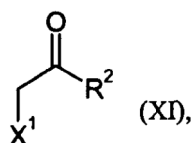
o bien

[B] compuestos de la fórmula



en la que

R^1 y R^3 presentan el significado indicado anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



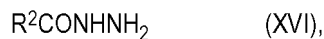
5 en la que

R^2 presenta el significado indicado anteriormente, y

X^1 representa cloro o bromo

o bien

[C] compuestos de la fórmula (II) se hace reaccionar con compuestos de la fórmula



10

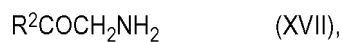
en la que

R^2 presenta el significado indicado anteriormente,

en presencia de cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo

o bien

15 [D] compuestos de la fórmula (II) en la primera etapa se hace reaccionar con compuestos de la fórmula



en la que

R^2 presenta el significado indicado anteriormente,

en presencia de cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo,

20 y en la segunda etapa se hace reaccionar con reactivo de Lawesson

o bien

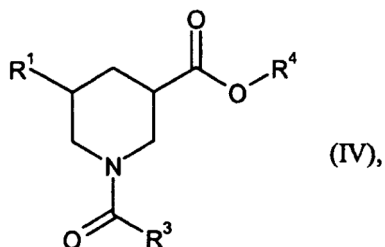
[E] compuestos de la fórmula (II) se hace reaccionar con compuestos de la fórmula (XVII) en presencia de cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo

o bien

[F] compuestos de la fórmula (II) en la primera etapa se hace reaccionar con compuestos de la fórmula (XVI) en presencia de cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo y en la segunda etapa se hace reaccionar con reactivo de Lawesson

o bien

5 [G] compuestos de la fórmula

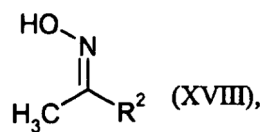


en la que

R¹ y R³ presentan el significado indicado anteriormente, y

R⁴ representa metilo o etilo, se hace reaccionar

10 con compuestos de la fórmula

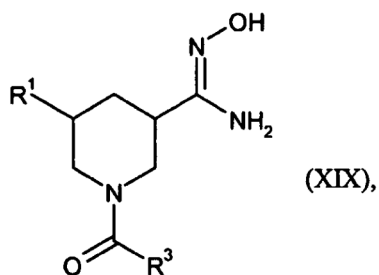


en la que

R² tiene el significado indicado anteriormente, en presencia de butil-litio

o bien

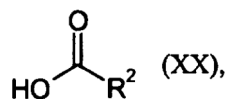
15 [H] compuestos de la fórmula



en la que

R¹ y R³ presentan el significado indicado anteriormente, se hace reaccionar

con compuestos de la fórmula

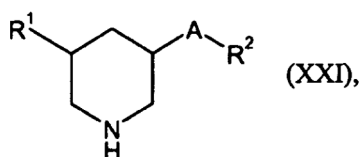


en la que

R^2 presenta el significado indicado anteriormente,

o bien

5 [J] compuestos de la fórmula



en la que

A, R^1 y R^2 presentan el significado indicado anteriormente,

10 en la primera etapa se hace reaccionar con cloroformiato de 4-nitrofenilo y en la segunda etapa se hace reaccionar con compuestos de la fórmula



en la que

R^3 presenta el significado indicado anteriormente.

15 La reacción se realiza según el procedimiento [A], en general, en disolventes inertes, en presencia de un agente de deshidratación, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

20 Disolventes inertes son, por ejemplo, halogenohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-diclorometano, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de disolventes. Es preferente la dimetilformamida o la mezcla de dioxano y dimetilformamida.

25 En el presente documento, son adecuados como agentes de deshidratación, por ejemplo, carbodiimidas tales como, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDO), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilo-poliestireno (carbodiimida de PS) o compuestos carbonílicos tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 1,2-oxazolio-3-sulfato de 2-etil-5-fenilo o 5-metilisoxazolio-perclorato de 2-terc-butilo, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o mezclas de los mismos, con bases.

30

Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos, tales como, por ejemplo, hidrogenocarbonato o carbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas tales como, por ejemplo, trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, siendo preferente la diisopropiletilamina.

35 Preferentemente, la condensación con HATU se realiza en presencia de diisopropilamina o como alternativa sólo con carbonildiimidazol.

Los compuestos de la fórmula (III) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

La reacción según el procedimiento [B] se realiza, en general, en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de 50 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, diemtilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona o acetonitrilo. Es preferente la dimetilformamida.

- 5 Los compuestos de la fórmula (XI) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

La reacción según el procedimiento [C] se realiza, en general, en cloruro de fosforilo como disolvente o con cloruro de tionilo en un disolvente inerte, preferente en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

- 10 Disolventes inertes son, por ejemplo, halogenohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano, siendo preferente el cloruro de metileno.

Los compuestos de la fórmula (XVI) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

- 15 La reacción de la primera etapa del procedimiento [D] se realiza, en general, en disolventes inertes, pudiendo realizarse la reacción con cloruro de fosforilo también en cloruro de fosforilo como disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, halogenohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano, o dioxano, siendo preferente el cloruro de metileno.

- 20 La reacción de la segunda etapa del procedimiento [D] se realiza tal como se describe para la reacción del compuesto de la fórmula (XII) para dar compuestos de la fórmula (X).

Los compuestos de la fórmula (XVII) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

La reacción según el procedimiento [E] se realiza tal como se describe para la primera etapa del procedimiento [D].

- 25 La reacción de la primera etapa del procedimiento [F] se realiza, en general, en disolventes inertes, pudiendo realizarse la reacción con cloruro de fosforilo también en cloruro de fosforilo como disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, halogenohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano o 1,2-dicloroetano, o dioxano, siendo preferente el dioxano.

- 30 La reacción de la segunda etapa del procedimiento [F] se realiza tal como se describe para la reacción del compuesto de la fórmula (XII) para dar compuestos de la fórmula (X).

La reacción según el procedimiento [G] se realiza, en general, en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de -10 °C hasta la temperatura ambiente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, siendo preferente el tetrahidrofurano.

- 35 Como butil-litio puede usarse n-butil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio, siendo preferente el n-butil-litio.

Los compuestos de la fórmula (XVIII) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

La reacción según el procedimiento [H] se realiza tal como se describe para el procedimiento [A].

- 40 Los compuestos de la fórmula (XX) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

La reacción de la primera etapa según el procedimiento [J] se realiza, en general, en disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a 50 °C a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, halogenohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, siendo preferente el cloruro de metileno.

- 45 Bases son, por ejemplo, bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropil-etilamina, siendo preferente la trietilamina.

La reacción de la segunda etapa según el procedimiento [J] se realiza, en general, en disolventes inertes, en presencia de una base, dado el caso en un microondas, preferentemente en un intervalo de temperaturas de 50 °C a 200 °C a desde presión normal a 500 kPa.

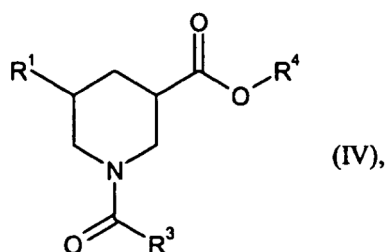
5 Disolventes inertes son, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o N-metilpirrolidona, siendo preferente la dimetilformamida.

Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos tales como, por ejemplo, carbonatos de sodio o de potasio, siendo preferente el carbonato de potasio.

10 Los compuestos de la fórmula (XXI) son conocidos o pueden prepararse según los procedimientos generales [A] a [H], estando protegidos los grupos amino libres durante la reacción por medio de grupos de protección conocidos por el experto. Es preferente un grupo de protección terc-butilcarbonilo.

Los compuestos de la fórmula (XXII) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos o/y pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



15 en la que

R¹ y R³ presentan el significado indicado anteriormente, y

R⁴ representa metilo o etilo,

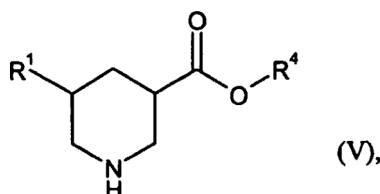
con una base.

20 La reacción se realiza, en general, en disolventes inertes, en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

25 Disolventes inertes son, por ejemplo, halogenohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, éteres tales como dietil éter, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolventes con agua, siendo preferente una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

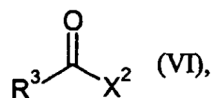
Bases son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio, de litio o de potasio, o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, de sodio o de potasio, siendo preferente el hidróxido de litio.

Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos o/y pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



30 en la que

R¹ y R⁴ presentan el significado indicado anteriormente, con compuestos de la fórmula



en la que

R^3 presenta el significado indicado anteriormente, y

X^2 representa halógeno, preferentemente bromo o cloro, o hidroxilo.

- 5 En el caso de que X^2 represente halógeno, la reacción se realiza, en general, en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de -30 °C a 50 °C a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, piridina, dioxano o dimetilformamida, siendo preferente el cloruro de metileno.

- 10 Bases son, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, siendo preferente la trietilamina o la diisopropiletilamina.

En el caso de que X^2 represente hidroxilo, la reacción se realiza, en general, en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una agente de deshidratación, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de -30 °C a 50 °C a presión normal.

- 15 Disolventes inertes son, por ejemplo, halogenohidrocarburos tales como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos tales como benceno, nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de disolventes. Es particularmente preferente el diclorometano o la dimetilformamida.

- 20 En el presente documento, son adecuados como agentes de deshidratación, por ejemplo, carbodiimidas tales como, por ejemplo, N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDO), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilo-poliestireno (carbodiimida de PS) o compuestos carbonílicos tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 1,2-oxazolio-3-sulfato de 2-etil-5-fenilo o 5-metilisoxazolio-perclorato de 2-terc-butilo, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (HBTU),
25 tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o mezclas de los mismos, con bases.

- 30 Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos, tales como, por ejemplo, hidrogenocarbonato o carbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas tales como, por ejemplo, trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

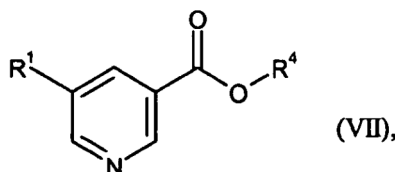
La condensación se realiza preferentemente con HATU o con EDO en presencia de HOBt.

Los compuestos de la fórmula (VI) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

- 35 En un procedimiento alternativo pueden prepararse compuestos de la fórmula (IV) haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (V) en una primera etapa con cloroformiato de 4-nitrofenilo y en una segunda etapa con compuestos de la fórmula (XXII).

La reacción de las etapas primera y segunda se realiza tal como se ha descrito en el procedimiento [J].

Los compuestos de la fórmula (V) son conocidos o/y pueden prepararse hidrogenando compuestos de la fórmula



- 40 en la que

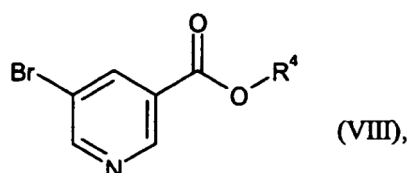
R¹ y R⁴ presentan el significado indicado anteriormente.

La hidrogenación se realiza, en general, con un reductor en un disolvente inerte, dado el caso con la adición de ácidos tales como ácidos minerales y ácidos carboxílicos, preferentemente ácido acético, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente y en un intervalo de presión desde presión normal a 10.000 kPa, preferentemente de 5.000 a 8.000 kPa.

Como reductor es preferente el hidrógeno con paladio sobre carbón activo, con rodio sobre carbón activo, con rutenio sobre carbón activo o mezclas de dichos catalizadores, o hidrógeno con paladio sobre óxido de aluminio o con rodio sobre óxido de aluminio, siendo preferente el hidrógeno con paladio sobre carbón activo o con rodio sobre carbón activo.

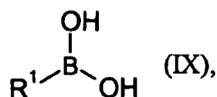
Disolventes inertes son, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etano, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, siendo preferente el metanol o el etanol.

Los compuestos de la fórmula (VII) son conocidos o/y pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

R⁴ presenta el significado indicado anteriormente, con compuestos de la fórmula



en la que

R¹ presenta el significado indicado anteriormente.

La reacción se realiza, en general, en disolventes inertes, en presencia de un catalizador, dado el caso en presencia de un reactivo de adición, preferentemente en un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

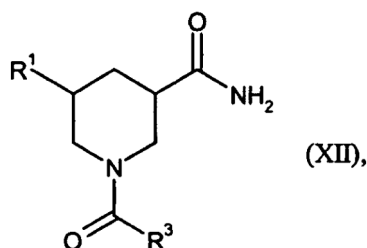
Disolventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno, u otros disolventes tales como nitrobenzono, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona, añadiéndose, dado el caso, un poco de agua a estos disolventes. Es preferente el tolueno con agua o una mezcla de 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida y agua.

Catalizadores son, por ejemplo, catalizadores de paladio habituales para las condiciones de reacción de Suzuki, siendo preferentes, por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, tetrakis(trifenilfosfinapaladio(0), acetato de paladi(II) o cloruro de bis-(difenilfosfanoferrrocenil)-palladio-(II).

Agentes de adición son, por ejemplo, acetato de potasio, carbonato de cesio, de potasio o de sodio, hidróxido de bario, terc-butilato de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio o fosfato de potasio, siendo preferente el fluoruro de potasio o el carbonato de sodio.

Los compuestos de las fórmulas (VIII) y (IX) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de la fórmula (VII) son conocidos o/y pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

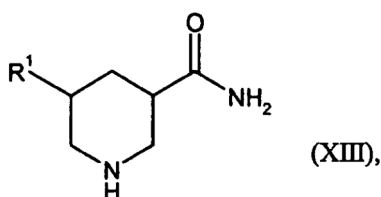
R^1 y R^3 presentan el significado indicado anteriormente,

con reactivo de Lawesson (2,4-disulfuro de 2,4-bis[4-metoxifenil]-1,3-ditia-2,4-difosfetano).

- 5 La reacción se realiza, en general, en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno, o halogenohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano. Es preferente el dioxano.

- 10 Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos o/y pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula

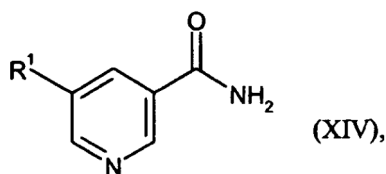


en la que

R^1 presenta el significado indicado anteriormente, con compuestos de la fórmula (VI).

- 15 La reacción se realiza según las condiciones de reacción indicadas para la reacción de compuestos de la fórmula (V) con compuestos de la fórmula (VI).

Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos o/y pueden prepararse hidrogenando compuestos de la fórmula

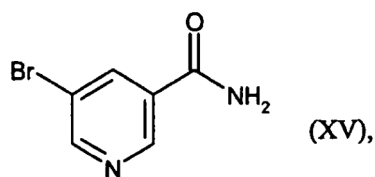


en la que

- 20 R^1 presenta el significado indicado anteriormente

La hidrogenación se realiza según las condiciones de reacción indicadas para la hidrogenación de compuestos de la fórmula (VII).

- 25 Los compuestos de la fórmula (XIV) son conocidos o/y pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



con compuestos de la fórmula (IX).

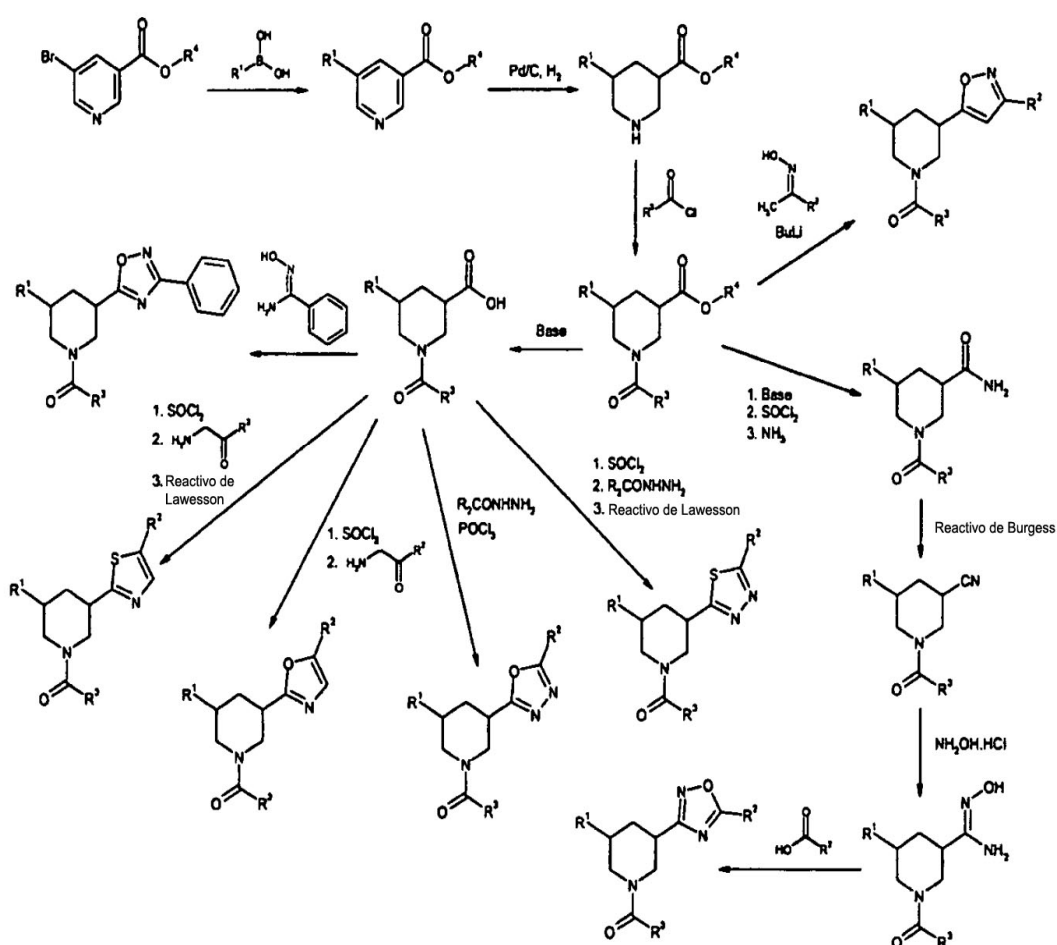
La reacción se realiza según las condiciones de reacción indicadas para la reacción de compuestos de la fórmula (VIII) con compuestos de la fórmula (IX).

- 5 El compuesto de la fórmula (XV) es conocido o puede sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

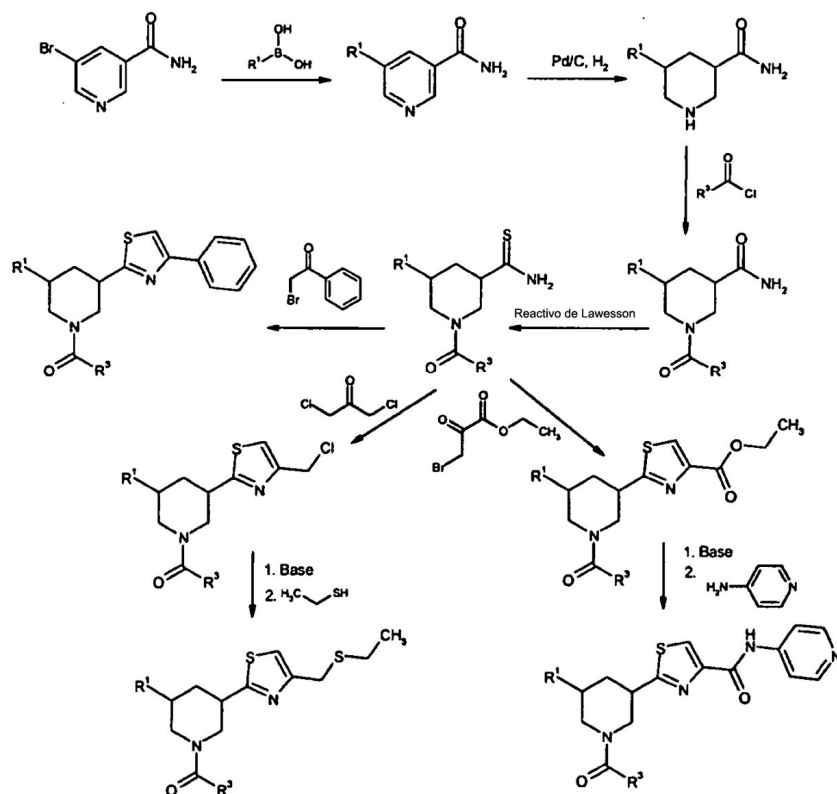
Los compuestos de la fórmula (XIX) son conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula (XII) tal como se describe en el Ejemplo 83A y el Ejemplo 84A.

- 10 La preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede representarse por medio de los esquemas de síntesis siguientes.

Esquema 1



Esquema 2



Los compuestos según la invención muestran un espectro de acción farmacológico y farmacocinético valioso y no previsible. Se trata a este respecto de antagonistas selectivos del receptor PAR-1, que actúan especialmente como inhibidores de la agregación de trombocitos, como inhibidores de la proliferación endotelial y como inhibidores del crecimiento de tumores.

Son adecuados, por lo tanto, para usar como medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en seres humanos y en animales.

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, por ejemplo de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

Entre las enfermedades tromboembólicas en el sentido de la presente invención se incluyen, en particular, enfermedades tales como infarto de miocardio con aumento del segmento ST (STEM 1) y sin aumento del segmento ST (no STEM 1), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y restenosis después de una intervención coronario tal como una angioplastia, implante de injerto o derivación aortocoronaria, enfermedades de bloqueo arterial periférico, embolias pulmonares, trombosis venosa profunda y trombosis de venas renales, ataques transitorios isquémicos y apoplejía trombótica y tromboembólica.

Por lo tanto, las sustancias son también adecuadas para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardíogenas, tales como, por ejemplo, isquemias cerebrales, apoplejía y tromboembolias e isquemias sistémicas, en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes, tales como, por ejemplo, fibrilación atrial, y los que se someten a cardioversión, además en pacientes con enfermedades de las válvulas cardíacas, catéteres, balón de contrapulsación intraaórtico y sondas marcapasos.

Las complicaciones tromboembólicas aparecen, además, en el caso de anemias hemolíticas microangiopáticas, circulación sanguínea extracorporeal, tal como, por ejemplo, hemodiálisis, hemofiltración, dispositivos de asistencia ventricular y corazón artificial, así como prótesis de válvulas cardíacas.

Además, los compuestos según la invención también se consideran para influir sobre la cicatrización de heridas, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias

tales como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, enfermedades cardíacas coronarias, de insuficiencia cardíaca, de la presión arterial, de enfermedades inflamatorias tales como, por ejemplo, asma, COPD, enfermedades pulmonares inflamatorias, glomerulonefritis y enfermedades intestinales inflamatorias, además también para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para inhibir el crecimiento tumoral y la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares, así como para la prevención y tratamiento de complicaciones tromboembólicas tales como, por ejemplo, tromboembolias venosas, en pacientes con tumores, en particular los que se someten a intervenciones quirúrgicas grandes o a una quimioterapia o radioterapia.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de cáncer. Las enfermedades cancerosas incluyen, entre otras: Carcinomas (entre ellos cáncer de mama, carcinomas hepatocelulares, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de colon y melanomas), linfomas (por ejemplo, linfoma no Hodgkin y micosis fungoide), leucemias, sarcomas, mesoteliomas, cáncer cerebral (por ejemplo, gliomas), germinomas (por ejemplo cáncer de testículos y cáncer de ovarios), coriocarcinomas, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y de cuello, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de estómago y mieloma múltiple.

Además, media sobre las señales de PAR-1 expresado en células endoteliales que desembocan en un crecimiento vascular ("angiogenesis"), un proceso que es imprescindible para posibilitar un crecimiento tumoral superior a aproximadamente 1 mm³. La inducción de angiogénesis también es importante en otras enfermedades, entre ellas enfermedades de tipo reumático (por ejemplo, artritis reumatoide), en enfermedades pulmonares (por ejemplo, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, en particular hipertensión pulmonar arterial, enfermedades que están caracterizadas por el cierre de los vasos pulmonares), arterioesclerosis, ruptura de placa, retinopatía diabética y degeneración macular húmeda.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de sepsis. La sepsis (o septicemia) es una enfermedad frecuente con una mortalidad alta. Los síntomas iniciales de la sepsis son típicamente no específicos (por ejemplo, fiebre, malestar general) y posteriormente puede, no obstante, provocar la activación generalizada del sistema de coagulación (coagulación intravascular diseminada o coagulopatía de consumo, denominada en adelante DIC) con microtrombolización en distintos órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además, puede provocar lesión endotelial con aumento de la permeabilidad vascular y salida de líquido y proteínas al espacio extravascular. En el transcurso posterior puede provocar disfunción o deficiencias de un órgano (por ejemplo deficiencia renal, deficiencia hepática, deficiencia respiratoria, déficit nervioso central y deficiencia cardíaca/circulatoria) hasta una deficiencia multiorgánica. De ello puede resultar afectado en principio cualquier órgano; la disfunción y la deficiencia orgánica aparecen con más frecuencia en pulmón, riñón, sistema cardiocirculatorio, en el sistema coagulador, en el sistema nervioso central, en glándulas endocrinas y en el hígado. Una sepsis puede ir acompañada de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (en adelante denominado ARDS). Un ARDS también puede aparecer independientemente de una sepsis. Se denomina choque séptico a la aparición de una disminución de la presión arterial relacionada con el tratamiento que favorece otra lesión de órganos y acarrea un empeoramiento del pronóstico.

Los microorganismos patógenos pueden ser bacterias (gram negativas y gram positivas), hongos, virus y/o eucariotas. Las vías de entrada o la infección primaria pueden ser, por ejemplo, neumonía, infecciones urinarias, peritonitis. La infección puede conllevar, pero no necesariamente, una bacteriemia.

La sepsis se define como la presencia de una infección y un síndrome de respuesta inflamatorio sistémico (en adelante denominado SIRS). El SIRS aparece en el marco de infecciones, pero también de otros estados tales como lesiones, quemaduras, choque, operaciones, isquemia, pancreatitis, reanimación o tumores. Según la definición del Comité de la Conferencia de Consenso ACCP/SCCM de 1992 (Crit. Care Med. 1992, 20, 864-874) se describen los síntomas necesarios para el diagnóstico de SIRS para diagnóstico y parámetros de medición (entre otros, temperatura corporal modificada, frecuencia cardíaca aumentada, dificultades respiratorias y recuento sanguíneo modificado). En la Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis SCCM/ FSICM/ACCP/ATS/SIS posterior (2001) se mantuvieron, en esencia, los criterios, afinándolos, no obstante, en detalle (Levy y col., Crit. Care Med. 2003, 31, 1250-1256).

DIC y SIRS pueden aparecer en el marco de una sepsis, pero también como consecuencia de operaciones, enfermedades tumorales, quemaduras u otras lesiones. En la DIC se produce en la superficie de células endoteliales dañadas, superficies de cuerpos extraños o tejido extravascular lesionado la activación masiva del sistema coagulador. Como consecuencia se produce para la coagulación de vasos pequeños de distintos órganos la hipoxia y la disfunción orgánica subsiguiente. En segundo lugar se consumen los factores de coagulación (por ejemplo, factor X, protrombina, fibrinógeno) y plaquetas, disminuyendo la capacidad de coagulación de la sangre y pudiendo aparecer hemorragias graves.

- Además, los compuestos de la invención también pueden usarse también para impedir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo, para conservar productos de sangre y plasma, para la purificación/pretratamiento de catéteres y otros dispositivos auxiliares y aparatos médicos, incluida la circulación extracorporeal, para recubrir superficies artificiales de dispositivos auxiliares y aparatos médicos que se usan *in vivo* o *ex vivo* o en muestras biológicas que contienen plaquetas.
- Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos según la invención para recubrir instrumentos o implantes médicos, por ejemplo, catéteres, prótesis, prótesis endovasculares o válvulas cardíacas artificiales. A este respecto, los compuestos según la invención pueden estar fijados a la superficie o durante un periodo determinado liberarse a partir de un recubrimiento portador en los alrededores inmediatos para obtener una acción local.
- Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad terapéuticamente activa de al menos uno de los compuestos según la invención.
- Otro objeto de la presente invención son medicamentos, que contienen uno o más compuestos de la invención y uno o varios de otros principios activos, para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Se pueden mencionar como principios activos adecuados para combinación, por ejemplo y preferentemente:
- Bloqueadores del canal de calcio, por ejemplo, besilato de amiodipino (por ejemplo Norvasc®), felodipino, diltiazem, verapamilo, nifedipino, nicardipino, nisoldipino y bepridilo;
- Lomerizina;
- Estatinas, por ejemplo atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina;
- Inhibidores de la absorción de colesterol, por ejemplo ezetimiba y AZD4121;
- Inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), por ejemplo torcetrapib;
- Heparinas de bajo peso molecular, por ejemplo dalteparina sodio, ardeparina, certoparina, enoxaparina, parnaparina, tinzaparina, reviparina y nadroparina;
- Otros anticoagulantes, por ejemplo warfarina, marcumar, fondaparinux;
- antiarrítmicos, por ejemplo dofetilid, ibutilid, metoprolol, tartrato de metoprolol, propranolol, atenolol, ajmalina, disopiramida, prajmalina, procainamida, quinidina, esparteína, aprindina, lidocaína, mexiletina, tocamida, encamida, flecamida, lorcamida, moricizina, propafenona, acebutolol, pindolol, amiodaron, tosilato de bretilio, bunaftina, sotalol, adenosina, atropina y digoxina;
- Agonistas alfa-adrenérgicos, por ejemplo mesilato de doxazosina, terazosina y prazosina;
- Bloqueadores beta-adrenérgicos, por ejemplo carvedilol, propranolol, timolol, nadolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol, betaxolol, acebutolol y bisoprolol;
- Antagonistas de aldosterona, por ejemplo eplerenona y espironolactona;
- Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (inhibidores ACE), por ejemplo moexiprilo, clorhidrato de quinapril, ramipril, lisinapril, clorhidrato de benazeprilo, enalapril, captopril, espirapril, perindopril, fosinopril y trandolapril;
- Bloqueadores del receptor de angiotensina II ("ARB"), por ejemplo olmesartan-medoxomilo, candesartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, losartan y eprosartan;
- Antagonistas de endotelina, por ejemplo tezosentan, bosentan y sitaxsentan-sodio;
- Inhibidores de endopeptidasa neutra, por ejemplo candoxatrilo y ecadotril;
- Inhibidores de fosfordiesterasa, por ejemplo milrinono, teofilina, vinpocetina, EHNA (eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina), sildenafil, vardenafil y tadalafil;

- Productos fibrinolíticos, por ejemplo reteplasa, alteplasa y tenecteplasa;
- Antagonistas de GP IIb/IIIa, por ejemplo integrilina, abciximab y tirofiban;
- Inhibidores directos de trombina, por ejemplo AZD0837, argatroban, bivalirudina y dabigatran;
- Inhibidores indirectos de trombina, por ejemplo odiparcilo;
- 5 Inhibidores directos e indirectos del factor X, por ejemplo fondaparinux-sodio, apixaban, razaxaban, rivaroxaban (BAY 59-7939), KFA-1982, DX-9065a, AVE3247, Otamixaban (XRP0673), AVE6324, SAR377142, idraparinix, SSRI 26517, DB-772d, DT-831j, YM-150, 813893, LY51 7717 y DU-1 766.;
- Inhibidores directos e indirectos del factor Xa/IIa, por ejemplo enoxaparina-sodio, AVE5026, SSR128428, SSR128429 y BIBT-986 (tanogitran);
- 10 Moduladores de fosfolipasa asociada a lipoproteína A2 (LpPLA2);
- Diureticos, por ejemplo clortalidona, ácido etacrínico, furosemida, amilorida. clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclorotiazida y benzotiazida;
- Nitratos, por ejemplo 5-mononitrato de isosorbida;
- Antagonistas de tromboxano, por ejemplo seratrodist, picotamida y ramatroban;
- 15 Inhibidores de la agregación de plaquetas, por ejemplo clopidogrel, ticlopidina, cilostazol, aspirina, abciximab, limaprost, eptifibatida y CT-50547;
- Inhibidores de ciclooxigenasa, por ejemplo meloxicam, rofecoxib y celecoxib;
- Péptidos natriuréticos de tipo B, por ejemplo nesiritida y ularitida;
- Moduladores NV1FGF, por ejemplo XRPOO38;
- 20 Antagonistas HT1B/5-HT2A, por ejemplo SL65.0472;
- Activadores de guanilatociclasa, por ejemplo ataciguato (HMRI 766) y HMR1069;
- Potenciadores de la transcripción de e-NOS, por ejemplo AVE9488 y AVE3085;
- Sustancias antiaterogénicas, por ejemplo AGI-1067;
- Inhibidores CPU, por ejemplo AZD9684;
- 25 Inhibidores de renina, por ejemplo aliskiren y VNP489;
- Inhibidores de la agregación de plaquetas inducida por adenosindifosfato, por ejemplo clopidogrel, ticlopidina, prasugrel y AZD6140;
- Inhibidores NHE-1, por ejemplo AVE4454 y AVE4890.
- 30 Terapia antibiótica: Se consideran distintos antibióticos o combinaciones de medicamentos antifúngicos, bien como terapia calculada (antes de la existencia del hallazgo de microbios) o como terapia específica; terapia de líquidos, por ejemplo cristaloideos o líquidos coloidales; vasopresores, por ejemplo norepinefrina, dopamina o vasopresina; terapia inotrópica, por ejemplo dobutamina; corticoesteroides, por ejemplo hidrocortisona o fludrocortisona; proteína C activada humana recombinante, xigris; productos sanguíneos, por ejemplo concentrados de eritrocitos, concentrados de trombocitos, eritropoyetina o plasma recién congelado; respiración artificial en lesión pulmonar aguda (ALI) inducida por sepsis o síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), por ejemplo, hipercapnia permisiva, volumen tidal bajo; sedación: por ejemplo, diazepam, lorazepam, midazolam o propofol. Opioides: por ejemplo, fentanilo, hidromorfona, morfina, meperidina o remifentanilo. Antiinflamatorios no esteroideos: por ejemplo ketorolaco, ibuprofeno o paracetamol. Bloqueadores neuromusculares: por ejemplo pancuronio; control de glucosa, por ejemplo insulina, glucosa; procedimientos de reemplazo renal, por ejemplo hemofiltración veno-venosa o hemodiálisis intermitente. Dopamina de dosificación reducida para protección renal; anticoagulantes, por ejemplo para prevención de trombosis o en procedimientos de reemplazo renal, por ejemplo heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, bivalirudina o argatroban; terapia de bicarbonato; prevención del úlcus de estrés, por ejemplo, inhibidores del receptor H2, antazida.
- 35
- 40
- 45 Medicamentos para enfermedades proliferativas: uracilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucilo, pipobroman, trietilenmelamina, trietilenetiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina,

fosfato de fludarabina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doloxorubicina, epirubicina, idarubicina, paclitaxel, mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones, etoposido, teniposido 17.alfa.-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, tamoxifeno, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianisena, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estranrustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbena, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafme, droloxafina, hexametilmelamina, oxaliplatino (Eloxatin®, Iressa (gefmitib, Zd1839), XELODA® (capecitabina), Tarceva® (erlotinib), azacitidina (5-azacitidina; 5-AzaC), temozolomida (Temodar®), gemcitabina (por ejemplo GEMZAR® (gemcitabina HCl)), vasostatina o una combinación de dos o más de los mencionados anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*, en particular en conservas de sangre o muestras biológicas que contienen plaquetas, que está caracterizado porque se añade una cantidad activa anticoaguladora del compuesto de la presente invención.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estos modos de administración, pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

Para la aplicación oral son adecuados según el estado de la técnica formas de aplicación de buen funcionamiento que suministran los compuestos según la invención rápida y/o modificadamente, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o retardantes o insolubles que controlan la liberación de los compuestos según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda) grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede tener lugar evitando la etapa de reabsorción (por vía, por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Es preferente la administración oral.

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo las formas farmacéuticas para inhalación (inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oftalmológicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración indicadas. Esto puede realizarse de forma conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes incluyen, entre otras cosas, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o el aroma.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente conjuntamente con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

En general, se ha demostrado que es ventajoso administrar en caso de administración parenteral cantidades de aproximadamente 5 a 250 mg cada 24 horas para lograr un resultado eficaz. En caso de administración oral, la cantidad es de aproximadamente 5 a 100 mg cada 24 horas.

No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas y, concretamente, en función del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparado y del punto temporal o del intervalo en el que se realiza la administración.

Los datos de porcentaje en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos de que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de diluyentes y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen. La indicación "p/v" significa "peso/volumen". De este modo, "10 % p/v" significa: solución o suspensión de 10 g de sustancia.

A) **Ejemplos**

Abreviaturas:

aprox. aproximadamente

CDI carbonildiimidazol

10 d día(s), doblete (en RMN)

CCF cromatografía de capa fina

DCI ionización química directa (en EM)

dd doblete de dobletes (en RMN)

DMAP 4-dimetilaminopiridina

15 DMF NN-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

d.t. del valor teórico (en rendimientos)

eq. equivalente(s)

ESI ionización por electropulverización (en EM)

20 h hora(s)

HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión

LC-EM espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida

LDA diisopropilamida de litio

25 m multiplete (en RMN)

min minuto(s)

EM espectroscopía de masas

RMN espectroscopía de resonancia nuclear

PYBOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio

30 FI fase inversa (en HPLC)

TA temperatura ambiente

Tr tiempo de retención (en HPLC)

s singulete (en RMN)

THF tetrahidrofurano

35 **Procedimientos HPLC**

Procedimiento 1A: instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %)/l de agua, eluyente B: Acetonitrilo; Gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 6,5 min 90 % de B → 6,7 min 2 % de B → 7,5 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2A: Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %)/l de agua, eluyente B: Acetonitrilo; Gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 9 min 2 % de B → 10 min 2 % de B ; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

- 5 **Procedimiento 3A:** Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %)/l de agua, eluyente B: Acetonitrilo; Gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 15 min 90 % de B → 15,2 min 2 % de B → 16 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

- 10 **Procedimiento 4A:** Fase: Kromasil 100, 018, 5 µm, 250 mm x 4 mm; Eluyente: agua/acetonitril 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; UV: 210 nm.

Procedimientos CL-EM:

- 15 **Procedimiento 1B:** Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 µ, 30 mm x 3,0 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

- 20 **Procedimiento 2B:** Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 25 **Procedimiento 3B:** Tipo de aparato MS: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 390 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,1 min 90 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

- Procedimiento 4B:** Tipo de aparato EM: Waters ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,0 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.

- 30 **Procedimiento 5B:** Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A → 5 min 100 % de A; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 35 **Procedimiento 6B:** Instrumento: Micromass Quattro LOZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,1 min 90 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

- 40 **Procedimiento 7B:** Instrumento: Micromass Quattro LOZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm. eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,0 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 208-400 nm.

- 45 **Procedimiento 8B:** Instrumento: Micromass Platform LOZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo HyPURITY Aquastar 3 µ 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,2 min 100 % de A → 2,9 min 30 % de A → 3,1 min 10 % de A → 5,5 min 10 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 50 **Procedimiento 9B:** Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLO System; columna: Waters Acquity UPLO HSS T3 1,8 µ 50 mm 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 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 10B: Instrumento EM: Waters ZQ 2000; Instrumento HPLC: Agilent 1100, conexión de 2 columnas, muestreador automático: HTC PAL; Sule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,2 min 95 % de A → 1,8

min 25 % de A → 1,9 min 10 % de A → 2,0 min 5 % de A → 3,2 min 5 % de A → 3,21 min 100 % de A → 3,35 min 100 % de A; horno: 40 °C; caudal: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Separación de diestereómeros preparativa:

- 5 **Procedimiento 1C:** Fase: Kromasil 100 C18, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: ácido trifluoroacético acuoso al 0,2 %/acetonitrilo 47:53; caudal: 25 ml/min, temperatura: 23 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 2C:** Fase: Xbrdge C18, 5 µm OBD 19 mm x 150 mm, eluyente: acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,2 % 50:50; caudal: 25 ml/min, temperatura: TA; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 3C:** Fase: Kromasil 100 C18, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,2 % 50:50; caudal: 25 ml/min, temperatura: TA; detección UV: 210 nm.
- 10 **Procedimiento 4C:** Fase: Kromasil 100 C18, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,2 % 57:43; caudal: 25 ml/min, temperatura: TA; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 5C:** Fase: Kromasil 100 C18, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: agua/acetonitrilo 25:75; caudal: 25 ml/min, temperatura: 35 °C; detección UV: 220 nm.
- 15 **Procedimiento 6C:** Fase: Kromasil 100 C18, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: acetonitrilo/agua 35:65; caudal: 25 ml/min, temperatura: 30 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 7C:** Fase: Sunfire 100 C18, 5 µm 150 mm x 19 mm, eluyente: agua/acetonitrilo 50:50; caudal: 25 ml/min, temperatura: 24 °C; detección UV: 225 nm.
- Procedimiento 8C:** Fase: Kromasil 100 C18, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: agua/acetonitrilo 50:50; caudal: 25 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 210 nm.
- 20 **Procedimiento 9C:** Fase: Kromasil 100 C18, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: agua/acetonitrilo 35:65; caudal: 25 ml/min, temperatura: 30 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 10C:** Fase: Sunfire 100 C18, 5 µm 150 mm x 30 mm, eluyente: agua/acetonitrilo 50:50; caudal: 56 ml/min, temperatura: 30 °C; detección UV: 210 nm.
- 25 **Procedimiento 11C:** Fase: Xbrdge 100 C18 5 µm OBD 19 mm x 1500 mm, eluyente: acetonitrilo/solución de amoníaco al 0,1 % 55:45; caudal: 25 ml/min, temperatura: 28 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 12C:** Fase: Sunfire 100 C18 5 µm OBD 19 mm x 1500 mm, eluyente: acetonitrilo/agua 42:58; caudal: 25 ml/min, temperatura: 45 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 13C:** Fase: Sunfire 100 C18 5 µm OBD 19 mm x 1500 mm, eluyente: acetonitrilo/agua 38:62; caudal: 25 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 210 nm.
- 30 **Procedimiento 14C:** Fase: Sunfire 100 C18 5 µm OBD 19 mm x 1500 mm, eluyente: agua/acetonitrilo 52:48; caudal: 25 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 15C:** Fase: Sunfire 100 C18 5 µm OBD 19 mm x 1500 mm, eluyente: agua/acetonitrilo 95:5; caudal: 25 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 210 nm.

Separación de enantiómeros preparativa:

- 35 **Procedimiento 1D:** Fase: Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: isopropanol/iso-hexano 40:60; caudal: 15 ml/min, temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.
- Procedimiento 2D:** Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol/iso-hexano 20:80; caudal: 20 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 260 nm.
- 40 **Procedimiento 3D:** Fase: Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: etanol/iso-hexano 30:70; caudal: 15 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm.
- Procedimiento 4D:** Fase: Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: isopropanol/iso-hexano 40:60; caudal: 18 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm.
- Procedimiento 5D:** Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol/iso-hexano 50:50; caudal: 20 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm.
- 45 **Procedimiento 6D:** Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: isopropanol/iso-hexano 50:50; caudal: 18 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 7D: Fase: Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: isopropanol/iso-hexano 30:70; caudal: 18 ml/min, temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 8D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/etanol 25:75; caudal: 15 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

- 5 Procedimiento 9D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: etanol 100 %; caudal: 12 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 10D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/isopropanol 40:60; caudal: 15 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

- 10 Procedimiento 11D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: etanol 100 %; caudal: 15 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 12D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: iso-hexano/isopropanol 30:70; caudal: 15 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 13D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/etanol 30:70; caudal: 15 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

- 15 Procedimiento 14D: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 15 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 15D: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/etanol 70:30; caudal: 15 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

- 20 Procedimiento 16D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/isopropanol 50:50; caudal: 15 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 17D: Fase: Daicel Chiralpak OD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/isopropanol 40:60; caudal: 15 ml/min, temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 18D: Fase: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/etanol 60:40; caudal: 20 ml/min, temperatura: 28 °C; detección UV: 230 nm.

- 25 Procedimiento 19D: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/isopropanol 50:50; caudal: 20 ml/min, temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 20D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: etanol/heptano 50:50; caudal: 25 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

- 30 Procedimiento 21D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: iso-hexano/isopropanol 30:70; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 22D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: iso-hexano/isopropanol 50:50; caudal: 25 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 23D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 18 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.

- 35 Procedimiento 24D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/isopropanol 50:50; caudal: 25 ml/min, temperatura: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 25D: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 20 mm, eluyente: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 20 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Separación de enantiómeros analítica:

- 40 Procedimiento 1E: Fase: Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm 250 mm x 4,6 mm, eluyente: isopropanol/iso-hexano 50:50; caudal: 1 ml/min, temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 2E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm 250 mm x 4 mm; eluyente: isopropanol/iso-hexano: 20:80; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.

- 45 Procedimiento 3E: Fase: Daicel Chiralcel OD-H, 5 µm 250 mm x 4 mm, eluyente: etanol/iso-hexano 30:70; caudal: 1 ml/min, temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 4E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4 mm; eluyente: isopropanol/iso-hexano: 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 5E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4 mm; eluyente: isopropanol/iso-hexano: 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.

- 5 Procedimiento 6E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol + dietilamina al 0,2 % 25:75; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 7E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: etanol al 100 %; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

- 10 Procedimiento 8E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/ isopropanol + dietilamina al 0,2 % 40:60; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 235 nm.

Procedimiento 9E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/ isopropanol 30:70; caudal: 1 ml/min; temperatura: 45 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 10E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 30:70; caudal: 1 ml/min; temperatura: 45 °C; detección UV: 220 nm.

- 15 Procedimiento 11E: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 12E: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 70:30; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

- 20 Procedimiento 13E: Fase: Daicel Chiralpak OD-H, 5 μ m 250 mm x 4,0 mm; eluyente: iso-hexano/isopropanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 14E: Fase: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m 250 mm x 4,0 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 230 nm.

Procedimiento 15E: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m 250 mm x 4,0 mm; eluyente: iso-hexano/ isopropanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 230 nm.

- 25 Procedimiento 16E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/isopropanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 17E: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 60:40; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

- 30 Procedimiento 18E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/ isopropanol 30:70; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 19E: Fase: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 30:70; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimiento 20E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 230 nm.

- 35 Procedimiento 21 E: Fase: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm.

Procedimientos CG-EM:

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

- 40

Como reactor de microondas se usó un aparato monomodo de tipo Emrys™ Optimizer .

Compuestos de partida

Procedimiento general 1A: Acoplamiento de Suzuki

- 45 A una mezcla de la correspondiente bromopiridina en tolueno (1,8 ml/mmol) se añade en atmósfera de argón a TA tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0,02 eq.), una solución del ácido arilborónico correspondiente (1,2 eq.) en etanol (0,5 ml/mmol) y una solución de fluoruro de potasio (2,0 eq.) en agua (0,2 ml/mmol). La mezcla de reacción se agita

varias horas hasta una reacción sustancialmente completa a reflujo. Después de añadir acetato de etilo y de separar las fases, la fase orgánica se lava una vez con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca (sulfato de magnesio), se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 60, eluyente: mezcla diclorometano-metanol).

5 Procedimiento general 2A: Hidrogenación de piridina

A una solución de piridina en etanol (9 ml/mmol) se añade paladio sobre carbón activo (humedecido con aproximadamente agua al 50 %, 0,3 g/mmol) y se hidrogena a 60 °C durante la noche en una atmósfera de hidrógeno de 5.000 kPa. A continuación se retira por filtración el catalizador a través de una capa de filtración y se lava varias veces con etanol. Los filtrados reunidos se concentran al vacío.

10 Procedimiento general 3A: Reacción con cloruros de carbamoilo o cloruros de carbonilo

A una solución de piperidina en diclorometano (2,5 ml/mmol) se añade gota a gota en atmósfera de argón a 0 °C N,N-diisopropiletilamina (1,2 eq.) y el cloruro de carbamoilo o cloruro de carbonilo correspondiente (1,2 eq.). La mezcla se agita a TA. Después de añadir agua y de separar las fases, la fase orgánica se lava una vez con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca (sulfato de magnesio), se filtra y se concentra al vacío.

Procedimiento general 4A: Saponificación

A una solución del éster correspondiente en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (3:1, 12,5 ml/mmol) se añade a TA hidróxido de litio (2 eq.). La mezcla de reacción se agita a 60 °C y, a continuación, se ajusta a pH 1 con solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Tras la adición de agua/acetato de etilo se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan (sulfato de sodio), se filtran y se concentran al vacío.

Procedimiento general 5A: Formación de N'-Hidroxiimidamida

A una solución del nitrilo correspondiente (1,0 eq) en etanol (1,2 ml/mmol) se añade a TA cloruro de hidroxilamonio (1,5 eq.) y trietilamina (1,2 eq.). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración se elimina el etanol al vacío, a la mezcla de reacción se añade solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se hace reaccionar sin purificación adicional.

Procedimiento general 6A: Formación de N'-Hidroxiimidamida

A una solución del nitrilo correspondiente (1,0 eq) en una mezcla de etanol (1,9 ml/mmol) y agua (0,5 ml/mmol) se añade a TA cloruro de hidroxilamonio (1,08 eq.) e hidróxido de sodio (1,12 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentra la mezcla de reacción al vacío, se añade diclorometano y se filtra. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se hace reaccionar sin purificación adicional.

Procedimiento general 7A: Reacción con cloruros de carbonilo

A una solución de piperidina en diclorometano (4 ml/mmol) se añade gota a gota en atmósfera de argón a 0 °C trietilamina (1,5 eq.) y el cloruro de carbonilo correspondiente (2,0 eq.). Se deja calentar lentamente la mezcla de reacción a TA. Tras la adición de agua y la separación de fases, la fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. Si la pureza del producto bruto no es suficiente, la sustancia se purifica por medio de HPLC preparativa.

Procedimiento general 8A: Formación de urea

A una solución de carbamato de nitrofenilo (1,0 eq.) en dimetilformamida (10 ml/mmol) se añade a TA la amina correspondiente (2,0-3,0 eq.) y carbonato de potasio (1,0 eq.) y se agita en porciones de 15 ml en un microondas monomodo (Emrys Optimizer) durante 0,5-1 h a 150 °C. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se purifica por medio de HPLC preparativa.

Procedimiento general 9A: Saponificación/epimerización de éster metílico

A una solución del éster metílico correspondiente (1,0 eq.) en metanol (35-40 ml/mmol) se añade a TA terc-butolato de potasio (10 eq.). La mezcla se agita durante la noche a 60 °C. Se añade agua cuando la reacción está sin completar (1,0 eq.) y se agita hasta completar la reacción a 60 °C. Para la elaboración se retira el dioxano al vacío, al residuo se añade agua y se ajusta a pH ácido (pH 1) con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrae con éster etílico de ácido acético, la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío.

50 Procedimiento general 10A: Formación de tioamida

A una solución del ácido correspondiente (1,0 eq.) en dioxano (5,6 ml/minol) se añade reactivo de Lawesson (2,4-disulfuro de 2,4-bis[4-metoxifenil]-1,3-ditia-2,4-difosfetano) (0,6 eq.). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 60 °C. Tras la adición de solución acuosa concentrada de hidrogenocarbonato de sodio y la eliminación del dioxano, se extrae el residuo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío.

Procedimiento general 11A: Formación de carbonhidrazina (J. Med. Chem.1996, 39, 2753-2763)

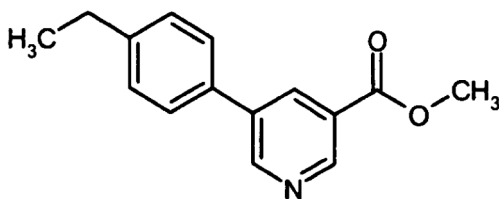
A una solución del ácido correspondiente (1,0 eq.) en diclorometano (1 ml/0,24 mmol) se añade a temperatura ambiente cicloruro de ácido oxálico (2,0 eq.). La mezcla se agita a TA durante 1 h. Para la elaboración se retira el diclorometano al vacío, al residuo se añade de nuevo diclorometano y se concentra. El residuo se dispone en diclorometano y se añade la hidrazida correspondiente. Después de 20 minutos a TA, a la mezcla de reacción se añade solución acuosa saturada de hidróxido de amonio y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío.

Procedimiento general 12A: Hidrogenación de piridina por medio de aparato de hidrogenación de flujo continuo

Una solución de piridina en ácido acético concentrado (aproximadamente 35 ml/mmol) se hidrogena en una aparato de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube de la empresa ThalesNano, Budapest, Hungría) (condiciones: catalizador Pd al 10 %/C, modo controlado, 6.000 kPa, 0,5 ml/min, 85 °C). Después de eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto bruto correspondiente, que se purifica, dado el caso, por medio de HPLC preparativa.

Ejemplo 1A

Éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico

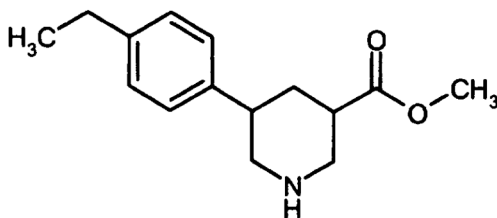


Según el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 32 g (148 mmol) del éster metílico del ácido 5-bromonicotínico y 27 g (178 mmol, 1,2 eq.) del ácido 4-etilfenilborónico. Rendimiento: 24 g (64 % del teórico).

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

Ejemplo 2A

Éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

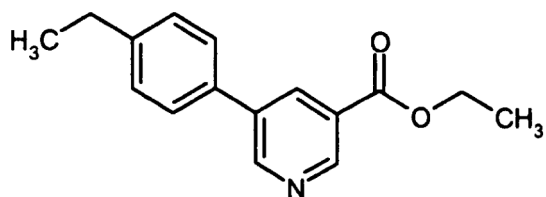


Se hidrogenaron 24 g (94 mmol) del éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico según el procedimiento general 2A. Rendimiento: 20 g (77 % del teórico).

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

Ejemplo 3A

Éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico

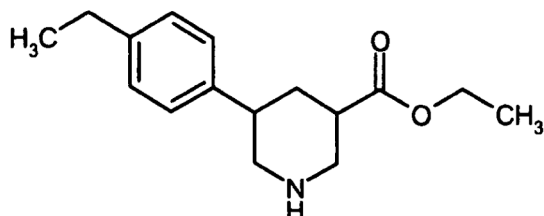


Según el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 29 g (126 mmol) del éster etílico del ácido bromonicotínico y 23 g (152 mmol, 1,2 eq.) del ácido 4-etilfenilborónico. Rendimiento: 32 g (82 % del teórico).

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

5 **Ejemplo 4A**

Éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

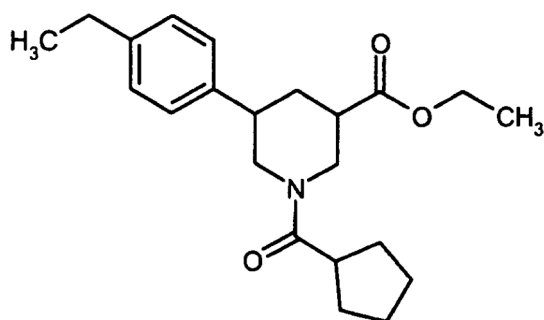


Se hidrogenaron 24 g (71 mmol) del éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico según el procedimiento general 2A. Rendimiento: 15 g (81 % del teórico).

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

Ejemplo 5A

Éster etílico del ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

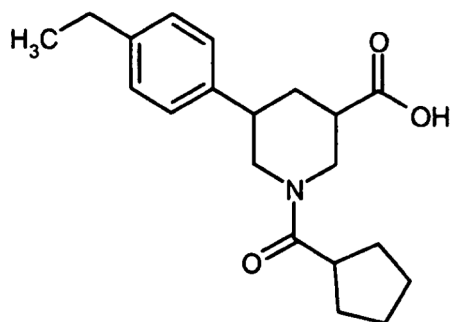


15 Según el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 5,2 g (14,0 mmol) del éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico con 2,1 g (2,1 mmol, 1,2 eq.) de cloruro de ciclopentanocarbonilo. Rendimiento: 4,8 g (96 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 4B): Tr = 4,04 min y 4,14 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 358 [M+H]⁺.

Ejemplo 6A

20 Ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



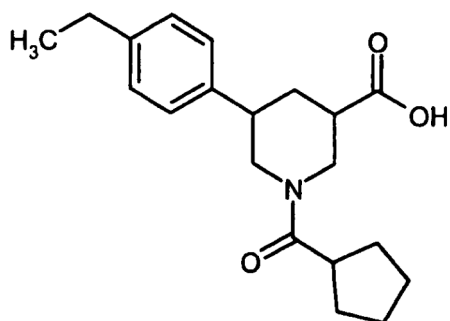
Se saponificaron 13,8 g (38,6 mmol) del éster etílico del ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico según el procedimiento general 4A. Rendimiento: 11,5 g (87 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,50 min y 2,57 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 330 [M+H]⁺.

- 5 La separación de diastereómeros de 11,5 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 1C proporcionó 4,1 g del compuesto del epígrafe 7A (isómero cis) y 4,1 g del isómero trans.

Ejemplo 7A

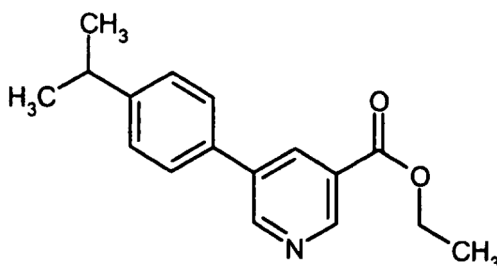
Ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piridin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



- 10 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,57 min; EM (ESIpos): m/z = 330 [M+H]⁺.

Ejemplo 8A

Éster etílico del ácido 5-[4-(1-metiletil)fenil]piridin-3-carboxílico

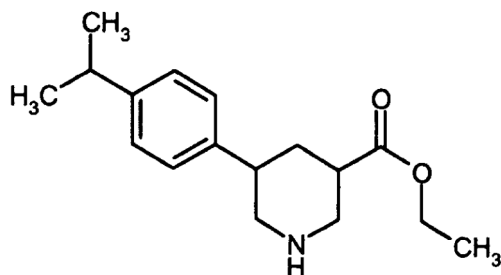


- 15 Se disolvieron 4,68 g (20,32 mmol) de éster metílico del ácido 5-bromonicotínico, 5,00 g (30,49 mmol) de ácido 4-(1-metiletil)fenilborónico, 0,12 g (0,10 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 4,31 g (40,65 mmol) de carbonato de sodio en una mezcla de 37 ml de 1,2-dimetoxietano, 10,5 ml de agua y 84 ml de dimetilformamida y se agitó durante 18 h a 85 °C. Para la elaboración se retiró una parte de dimetilformamida al vacío, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 2,42 g (44 % del teórico).

- 20 CL-EM (Procedimiento 6B): Tr = 2,56 min; EM (ESIpos): m/z = 270 [M+H]⁺.

Ejemplo 9A

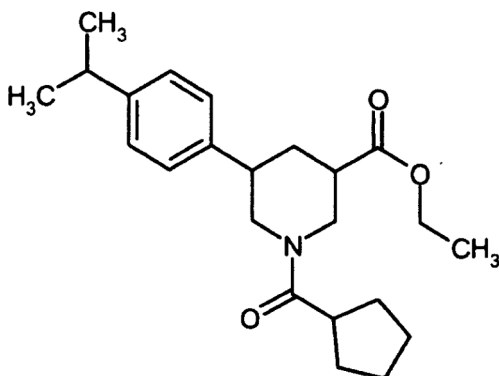
Éster etílico del ácido 5-[4-(1-metiletil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



- 5 Se disolvieron 2,4 g (8,9 mmol) de éster etílico del ácido 5-[4-(1-metiletil)fenil]piperidin-3-carboxílico en 60 ml de etanol, se añadieron 1,33 g de Pd/C (al 10 %) y se hidrogenaron en un autoclave a 60 °C a una presión de hidrógeno de 5.000 kPa durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice. La solución obtenida se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y la solución se ajustó a pH 8 con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. A continuación, se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Rendimiento: 2,1 g (81 % del teórico).
- 10 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,57 min y 2,59 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 276 [M+H]⁺.

Ejemplo 10A

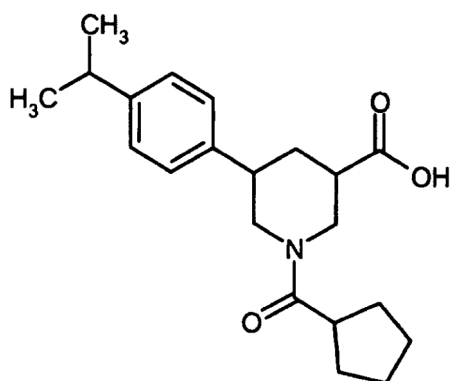
Éster etílico del ácido 1-(ciclopentilcarbonil)-5-[4-(1-metiletil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



- 15 Se disolvieron 1,5 g (5,3 mmol) del éster etílico del ácido 5-[4-(1-metiletil)fenil]piperidin-3-carboxílico en 18 ml de diclorometano y se añadieron 0,81 g (7,9 mmol) de trietilamina a 0 °C. A continuación se añadieron gota a gota 1,43 g (10,5 mmol) de cloruro de ciclopentanocarbonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Para la elaboración se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 2,0 g (100 % del teórico).
- 20 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,56 min y 2,63 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 372 [M+H]⁺.

Ejemplo 11A

Ácido 1-(ciclopentilcarbonil)-5-[4-(1-metiletil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

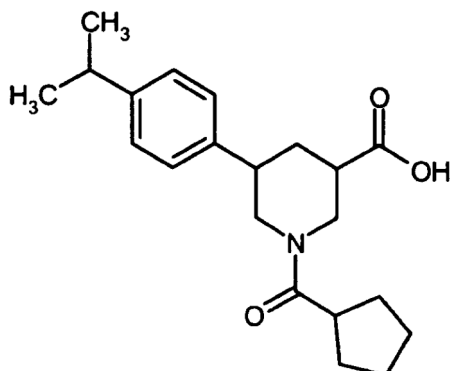


- 5 A 2,40 g (6,46 mmol) de éster etílico del ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(1-metiletil)fenil]piperidin-3-carboxílico se añadieron 50 ml de dioxano, 25 ml de agua y 0,63 g (25,8 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla se agitó durante la noche a TA. Para la elaboración se retiró el dioxano al vacío, a la mezcla de reacción se añadió agua y se ajustó a pH ácido con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 1,65 g (98 % del teórico).

La separación de diastereómeros de 1,65 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 2C proporcionó 553 mg del compuesto del epígrafe 12A (isómero cis) y 638 mg del isómero trans.

Ejemplo 12A

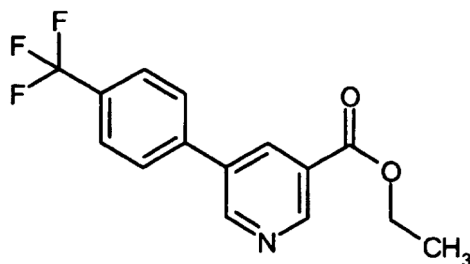
- 10 Ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(1-metiletil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,72 min; EM (ESIpos): m/z = 344 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

Éster etílico del ácido 5-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxílico



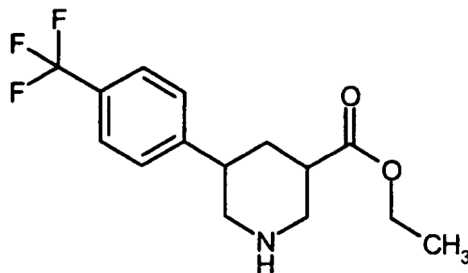
- 15 Se disolvieron 6,74 g (29,3 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromonicotínico, 8,35 g (43,9 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, 0,17 g (0,15 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 6,21 g (58,6 mmol) de carbonato

de sodio en una mezcla de 75 ml de 1,2-dimetoxietano, 15 ml de agua y 184 ml de dimetilformamida y se agitó durante 18 h a 85 °C. Para la elaboración se retiró una parte de dimetilformamida al vacío, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/acetronitrilo 100:2→ 100:5). Rendimiento: 6,22 g (72 % d. t.).

CL-EM (Procedimiento 4B): Tr = 3,71 min; EM (ESIpos): m/z = 296 [M+H]⁺.

Ejemplo 14A

Éster etílico del ácido 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

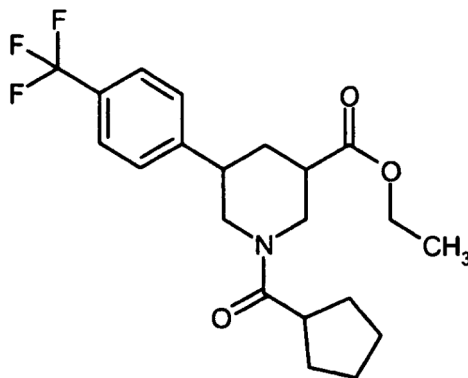


Se disolvieron 5,9 g (20,0 mmol) de éster etílico del ácido 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico en 140 ml de etanol, se añadieron 2,98 g de Pd/C (al 10 %) y se hidrogenaron en un autoclave a 60 °C a una presión de hidrógeno de 5.000 kPa durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice. La solución obtenida se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y la solución se ajustó a pH 8 con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. A continuación se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Rendimiento: 4,2 g (67 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 4B): Tr = 1,95 min y 2,03 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 302 [M+H]⁺.

Ejemplo 15A

Éster etílico del ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

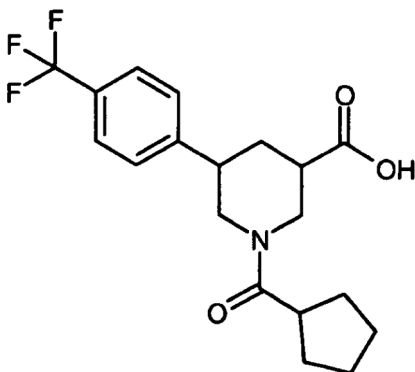


Se disolvieron 4,2 g (13,5 mmol) de éster etílico del ácido 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico en 33 ml de diclorometano y se añadieron 2,04 g (20,2 mmol) de trietilamina a 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota 2,37 g (17,5 mmol) de cloruro de ciclopentanocarbonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Para la elaboración se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 5,9 g (100 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 7B): Tr = 4,08 min y 4,1 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 398 [M+H]⁺.

Ejemplo 16A

Ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

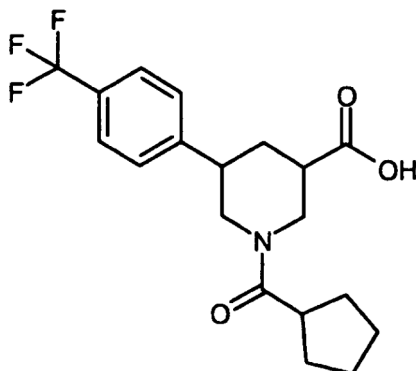


- 5 A 5,9 g (14,3 mmol) de éster etílico del ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico se añadieron 99 ml de dioxano, 50 ml de agua y 1,37 g (57,0 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla se agitó durante la noche a TA. Para la elaboración se retiró el dioxano al vacío, a la mezcla de reacción se añadió agua y se ajustó a pH ácido con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 5,3 g (95 % del teórico).

La separación de diastereómeros de 5,3 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 3C proporcionó 1,53 g del compuesto del epígrafe 17A (isómero cis) y 1,949 g del isómero trans.

Ejemplo 17A

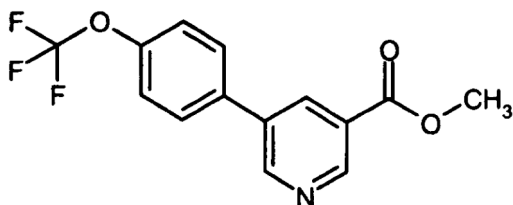
- 10 Ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



HPLC (Procedimiento 3C): Tr = 3,66 min (isómero cis).

Ejemplo 18A

Éster metílico del ácido 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-carboxílico



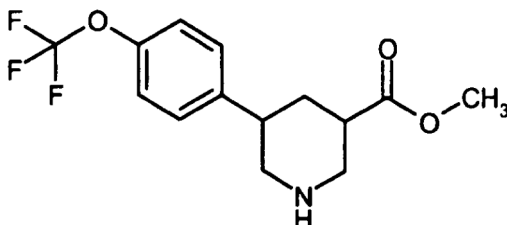
15

Se hicieron reaccionar 23 g (105 mmol) del éster metílico del ácido 5-bromonicotínico y 26 g (126 mmol, 1,2 eq.) del ácido 4-trifluorometoxifenilborónico según el procedimiento general 1A. Rendimiento: 14 g (41 % del teórico).

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

Ejemplo 19A

Éster metílico del ácido 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

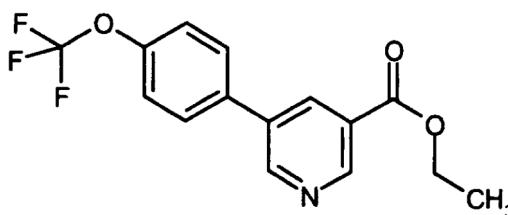


5 Se hidrogenaron 14 g (45 mmol) del éster metílico del ácido 5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-3-carboxílico según el procedimiento general 2A. Rendimiento: 8 g (59 % del teórico).

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

Ejemplo 20A

Éster etílico del ácido 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-carboxílico

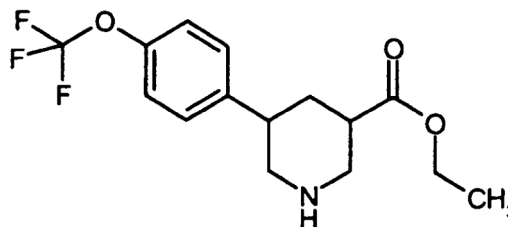


10 Se disolvieron 3,35 g (14,6 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromonicotínico, 4,50 g (21,9 mmol) de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico, 0,84 g (0,73 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 3,01 g (29,1 mmol) de carbonato de sodio en una mezcla de 38 ml de 1,2-dimetoxietano, 7,5 ml de agua y 91 ml de dimetilformamida y se agitó durante 18 h a 85 °C. Para la elaboración se retiró una parte de dimetilformamida al vacío, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el producto
15 bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/acetonitrilo 100:0→100:5). Rendimiento: 2,64 g (55 % d. t.).

CL-EM (Procedimiento 4B): Tr = 3,78 min; EM (ESIpos): m/z = 312 [M+H]⁺.

Ejemplo 21A

Éster etílico del ácido 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

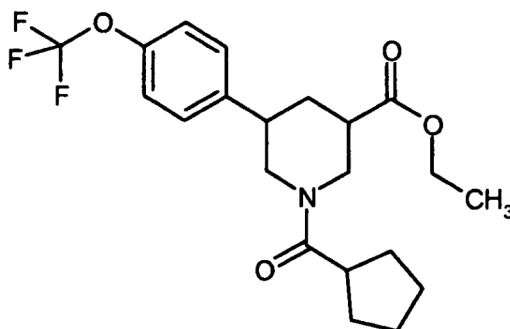


20 Se disolvieron 2,5 g (7,6 mmol) de éster etílico del ácido 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico en 60 ml de etanol, se añadieron 1,14 g de Pd/C (al 10 %) y se hidrogenaron en un autoclave a 60 °C a una presión de hidrógeno de 5.000 kPa durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice. La solución obtenida se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y la solución se ajustó a pH 8 con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. A continuación, se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.
25 Rendimiento: 1,76 g (66 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 7B): Tr = 2,47 min y 2,56 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 318 [M+H]⁺.

Ejemplo 22A

Éster etílico del ácido 1-(ciclopentilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



5

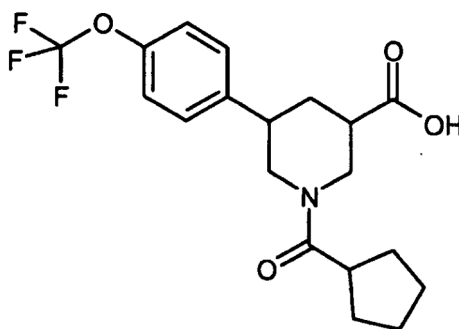
Se disolvieron 1,76 g (5,08 mmol) de éster etílico del ácido 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico en 12 ml de diclorometano y se añadieron 0,77 g (7,62 mmol) de trietilamina a 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota 0,89 g (6,61 mmol) de cloruro de ciclopentanocarbonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Para la elaboración se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 2,1 g (100 % del teórico).

10

CL-EM (Procedimiento 7B): Tr = 4,14 min y 4,22 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 414 [M+H]⁺.

Ejemplo 23A

Ácido 1-(ciclopentilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



15

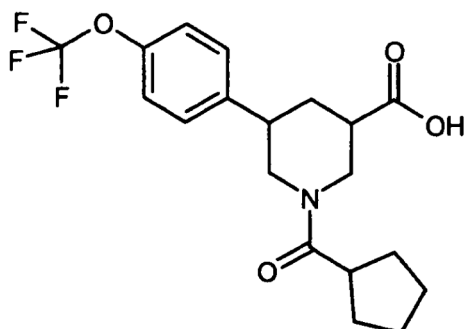
A 2,30 g (5,34 mmol) de éster etílico del ácido 1-(ciclopentilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico se añadieron 37 ml de dioxano, 18,5 ml de agua y 0,51 g (21,4 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla se agitó durante la noche a TA. Para la elaboración se retiró el dioxano al vacío, a la mezcla de reacción se añadió agua y se ajustó a pH ácido con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 2,17 g (99 % del teórico).

20

La separación de diastereómeros de 2,17 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 4C proporcionó 514 mg del compuesto del epígrafe 24A (isómero cis) y 796 mg del isómero trans.

Ejemplo 24A

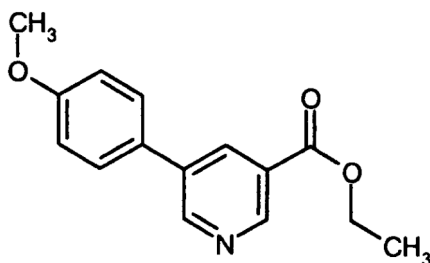
Ácido 1-(ciclopentilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



CL-EM (Procedimiento 4B): Tr = 3,51 min; EM (ESIpos): m/z = 386 [M+H]⁺.

Ejemplo 25A

Éster etílico del ácido 5-(4-metoxifenil)piridin-3-carboxílico



5

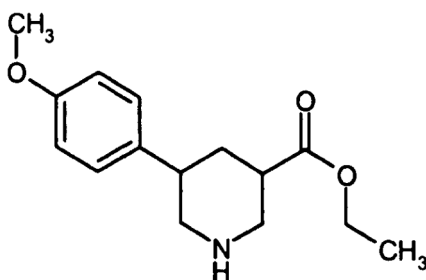
Se disolvieron 22,26 g (96,78 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromonicotínico, 25,00 g (164,5 mmol) de ácido 4-metoxifenilborónico, 0,56 g (0,48 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 20,51 g (193,6 mmol) de carbonato de sodio en una mezcla de 180 ml de 1,2-dimetoxietano, 50 ml de agua y 400 ml de dimetilformamida y se agitó durante 18 h a 85 °C. Para la elaboración se retiró una parte de dimetilformamida al vacío, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/acetonitrilo 100:2→100:5). Rendimiento: 20,18 g (72 % d. t.).

10

CL-EM (Procedimiento 4B): Tr = 3,21 min; EM (ESIpos): m/z = 258 [M+H]⁺.

Ejemplo 26A

15 Éster etílico del ácido 5-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



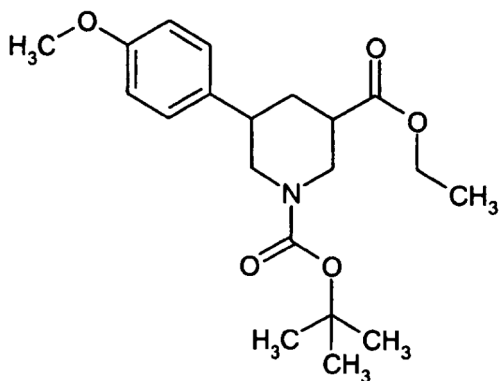
Se hidrogenaron 18,2 g (70,6 mmol) de éster etílico del ácido 5-[4-(metoxi)fenil]piridin-3-carboxílico según el procedimiento general 2A. Rendimiento: 18,0 g (100 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 0,82 min; EM (ESIpos): m/z = 264 [M+H]⁺.

Ejemplo 27A

Éster 1-terc-butil-3-etílico del ácido 5-(4-metoxifenil)piperidin-1,3-dicarboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

20



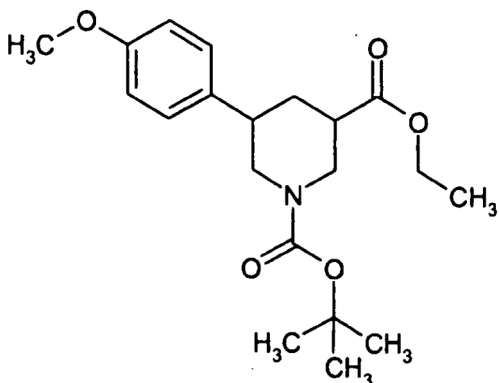
5

Se disolvieron 5,2 g (17,8 mmol) del éster etílico del ácido 5-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxílico en 12 ml de diclorometano y se añadieron a TA 3,88 g (17,8 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Para la elaboración se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 6,8 g (81 % del teórico).

La separación de diastereómeros de 6,8 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 5C proporcionó 1998 mg del compuesto del epígrafe 28A (isómero cis) y 3375 mg del isómero trans.

Ejemplo 28A

Éster 1-terc-butil-3-etílico del ácido 5-(4-metoxifenil)piperidin-1,3-dicarboxílico [isómero cis racémico]

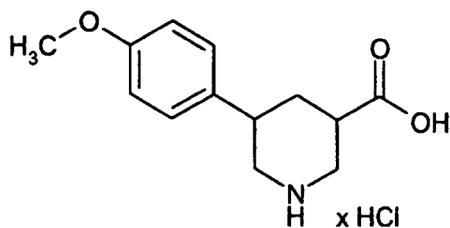


10

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,93 min; EM (ESIpos): m/z = 364 [M+H]⁺.

Ejemplo 29A

Clorhidrato del ácido 5-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



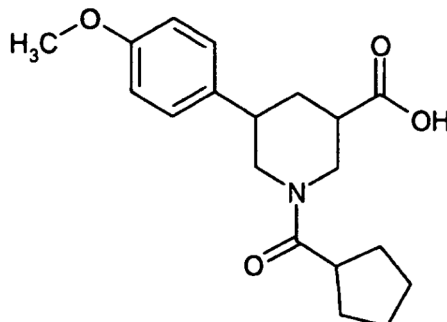
15

Se añadieron 1,13 g (3,11 mmol) de éster 1-terc-butil-3-etílico del ácido 5-(4-metoxifenil)piperidin-1,3-dicarboxílico a 40 ml de solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y se concentró en el evaporador rotatorio. Rendimiento: 829 mg (98 % d. t.).

CL-EM (Procedimiento 8B): Tr = 2,08 min; EM (ESIpos): m/z = 236 [M+H]⁺.

Ejemplo 30A

Ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

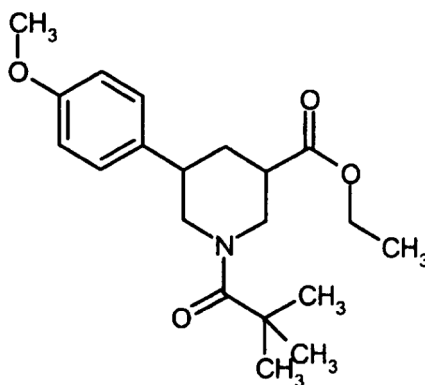


- 5 Se disolvieron 0,83 g (3,05 mmol) de éster etílico del ácido 5-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxílico en 10 ml de diclorometano y se añadieron 0,77 g (7,62 mmol) de trietilamina a 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota 0,83 g (6,09 mmol) de cloruro de ciclopentanocarbonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Para la elaboración se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Al producto bruto se añadieron 35 ml de dioxano, 17,5 ml de agua y 0,29 mg (12,2 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Para la elaboración se retiró el dioxano al vacío, a la mezcla de reacción se
- 10 añadió agua y se ajustó a pH ácido con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se separó mediante filtración con succión y se secó al vacío. Rendimiento: 0,84 g (75 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,71 min; EM (ESIpos): m/z = 332 [M+H]⁺.

Ejemplo 31A

- 15 Éster etílico del ácido 1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

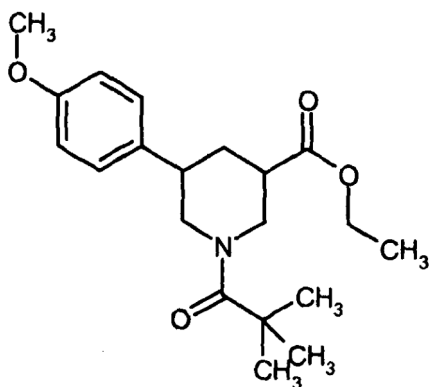


- 20 Se disolvieron 10,0 g (18,99 mmol) del éster etílico del ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(metoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico en 50 ml de diclorometano y se añadieron 2,88 g (28,48 mmol) de trietilamina a 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota 3,00 g (24,68 mmol) de cloruro de ácido pivalico. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Para la elaboración se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.

La separación de diastereómeros de 10 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 6C proporcionó 2,80 g del compuesto del epígrafe 32A (isómero cis) y 4,61 g del isómero trans.

Ejemplo 32A

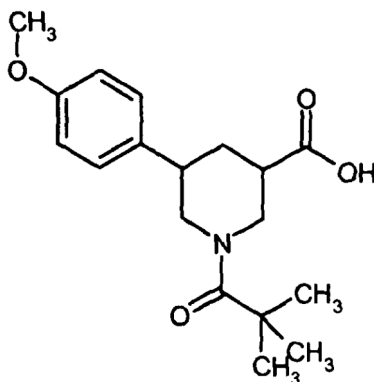
- 25 Éster etílico del ácido 1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,41 min; EM (ESIpos): m/z = 348 [M+H]⁺.

Ejemplo 33A

Ácido 1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



5

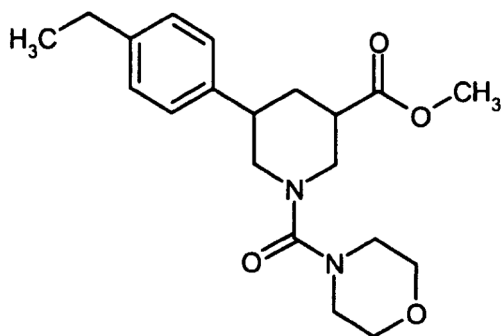
A 2,8 g (14,3 mmol) de éster etílico del ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(metoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico se añadieron 55 ml de dioxano, 28 ml de agua y 0,77 g (32,2 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla se agitó durante la noche a TA. Para la elaboración se retiró el dioxano al vacío, a la mezcla de reacción se añadió agua y se ajustó a pH ácido con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 2,44 g (95 % d. t.).

10

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,55 min; EM (ESIpos): m/z = 320 [M+H]⁺.

Ejemplo 34A

Éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



15

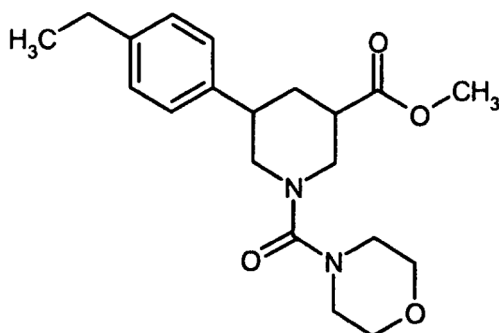
Se hicieron reaccionar 6,2 g (22,6 mmol) del éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico con 4,4 g (29,4 mmol, 1,3 eq.) de cloruro de morfolin-4-carbonilo según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 7,9 g (97 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,14 min y 2,22 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 361 [M+H]⁺.

- 5 La separación de diastereómeros de 7,9 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 7C proporcionó 2,8 g del compuesto del epígrafe 35A (isómero cis) y 3,9 g del isómero trans.

Ejemplo 35A

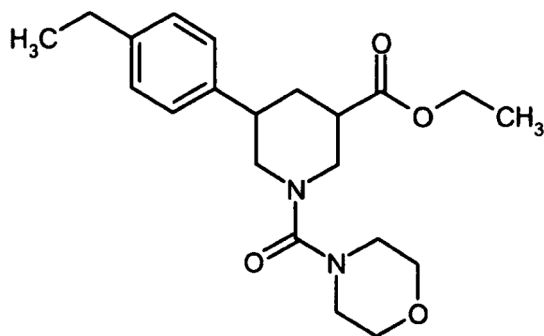
Éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



- 10 HPLC (Procedimiento 4A): Tr = 9,61 min; EM (ESIpos): m/z = 361 [M+H]⁺.

Ejemplo 36A

Éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



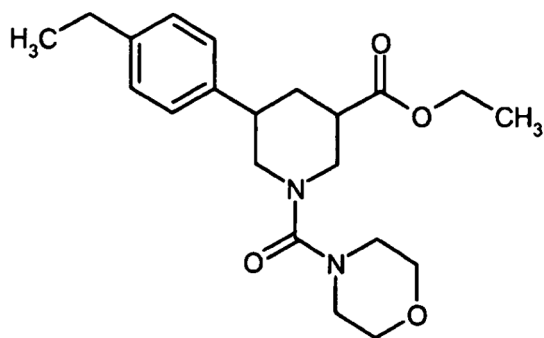
- 15 Se hicieron reaccionar 10,0 g (36,0 mmol) de éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico con 7,0 g (46,8 mmol, 1,3 eq.) de cloruro de morfolin-4-carbonilo según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 12,0 g (89 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,38 min y 2,48 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 375 [M+H]⁺.

- 20 La separación de diastereómeros de 12,0 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 8C proporcionó 4,4 g del compuesto del epígrafe 37A (isómero cis) y 5,4 g del isómero trans.

Ejemplo 37A

Éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

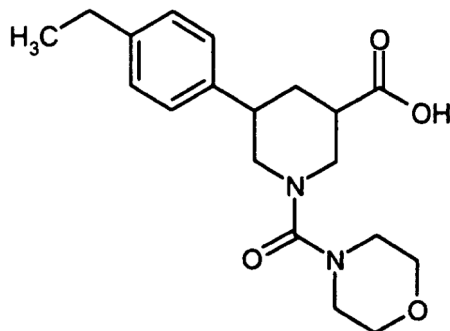


La separación de diastereómeros de 12,0 g de la mezcla de isómeros del Ejemplo 36A cis y trans según el procedimiento 8C proporcionó 4,4 g del compuesto del epígrafe (isómero cis) y 5,4 g del isómero trans.

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,48 min; EM (ESIpos): m/z = 375 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 38A**

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

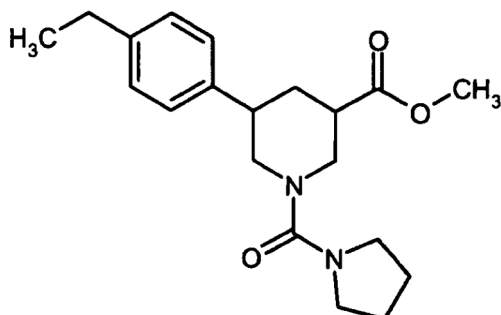


Se saponificaron 4,4 g (11,7 mmol) de éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 37A). Rendimiento: 3,4 g (84 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,06 mm; EM (ESIpos): m/z = 347 [M+H]⁺.

Ejemplo 39A

Éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

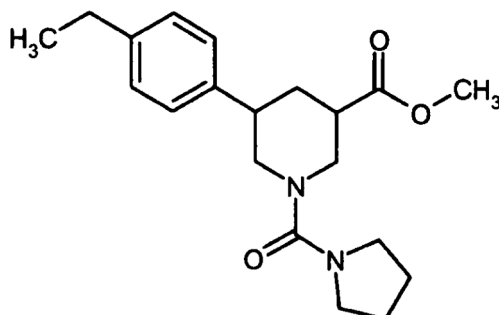


15 Se hicieron reaccionar 6,7 g (24,1 mmol) de éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico con 4,2 g (31,4 mmol, 1,3 eq.) de cloruro de pirrolidin-1-carbonilo según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 7,6 g (91 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,08 min y 2,16 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 345 [M+H]⁺. La separación de diastereómeros de 7,6 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 9C proporcionó 1,6 g del compuesto del epígrafe 40A (isómero cis) y 4,1 g del isómero trans.

Ejemplo 40A

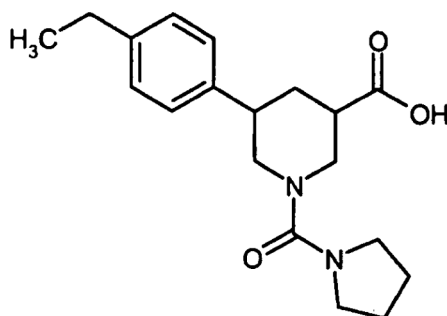
- 5 Éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,55 min; EM (ESIpos): m/z = 345 [M+H]⁺.

Ejemplo 41A

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



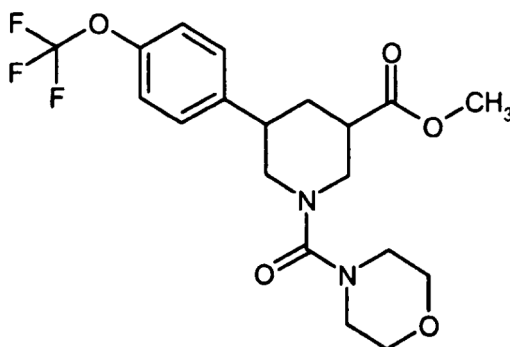
10

Se saponificaron 1,4 g (3,9 mmol) de éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico según el procedimiento general 4A. Rendimiento: 1,2 g (92 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,18 mm; EM (ESIpos): m/z = 331 [M+H]⁺.

Ejemplo 42A

- 15 Éster metílico del ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis/trans]



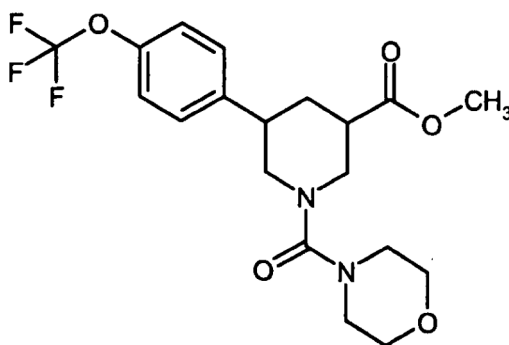
Se hicieron reaccionar 8,3 g (26,5 mmol) de éster metílico del ácido 5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-3-carboxílico con 5,2 g (34,5 mmol, 1,3 eq.) de cloruro de morfolin-4-carbonilo según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 11,0 g (100 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,21 min y 1,24 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 417 [M+H]⁺.

- 5 La separación de diastereómeros de 11,0 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 10C proporcionó 4,3 g del compuesto del epígrafe 43A (isómero cis) y 5,0 g del isómero trans.

Ejemplo 43A

Éster metílico del ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



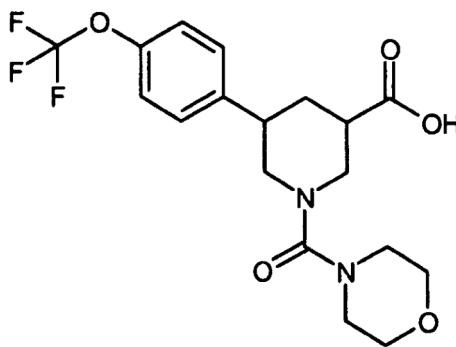
10

La separación de diastereómeros de 11,0 g de la mezcla de isómeros cis y trans del Ejemplo 42A según el procedimiento 10C proporcionó 4,3 g del compuesto del epígrafe (isómero cis) y 5,0 g del isómero trans.

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,98 mm; EM (ESIpos): m/z = 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 44A

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

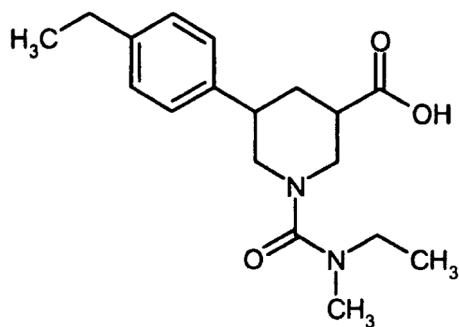


Se saponificaron 4,3 g (10,4 mmol) de éster metílico del ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 43A). Rendimiento: 4,1 g (98 % del teórico).

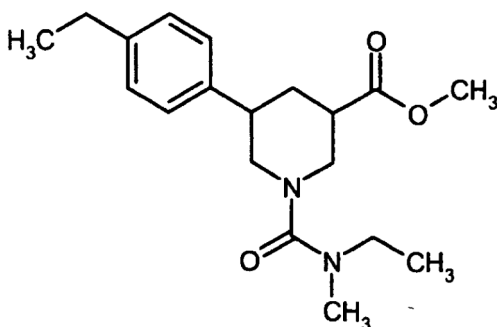
CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,12 mm; EM (ESIpos): m/z = 403 [M+H]⁺.

- 20 **Ejemplo 45A**

Ácido 1-[etil(metil)carbamoil]-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



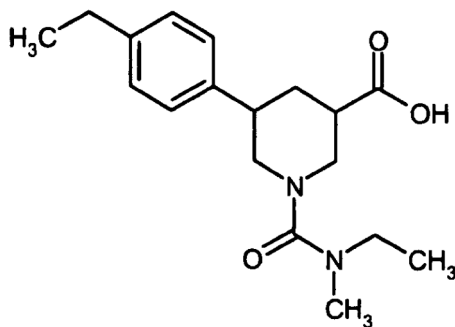
Etapla a): Ácido 1-[etil(metil)carbamoil]-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



- 5 Se hicieron reaccionar 7,0 g (al 89 %, 25,1 mmol) de éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico con 4,0 g (32,6 mmol, 1,3 eq.) de cloruro de etil(metil)-4-carbamoilo según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 8,0 g (96 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,10 min y 2,18 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 333 [M+H]⁺.

Etapla b). Ácido 1-[etil(metil)carbamoil]-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



- 10 Se saponificaron 8,0 g (23,2 mmol) del éster metílico del ácido 1-(etil(metil)carbamoil)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico según el procedimiento general 4A. Rendimiento: 1,2 g (16 % del teórico).

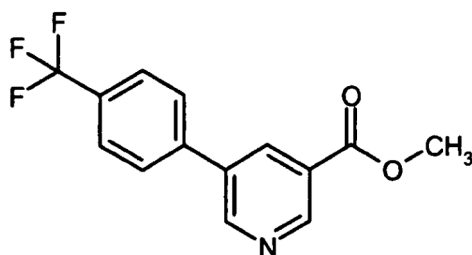
CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,79 min y 1,84 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 319 [M+H]⁺.

La separación de diastereómeros de 1,2 g de la mezcla de isómeros cis y trans según el procedimiento 9C proporcionó 538 mg del compuesto del epígrafe 45A (isómero cis).

- 15 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,79 mm; EM (ESIpos): m/z = 319 [M+H]⁺.

Ejemplo 46A

Éster metílico del ácido 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico

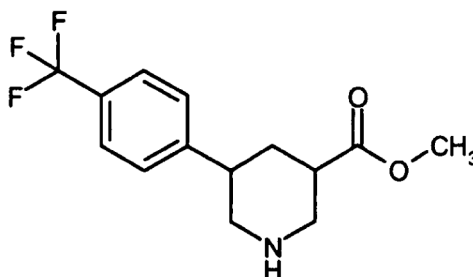


Se hicieron reaccionar 28 g (132 mmol) del éster metílico del ácido 5-bromonicotínico y 30 g (158 mmol, 1,2 eq.) del ácido 4-etilfenilborónico según el procedimiento general 1A. Rendimiento: 32 g (85 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,27 mm; EM (ESIpos): m/z = 282 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 47A**

Éster metílico del ácido 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

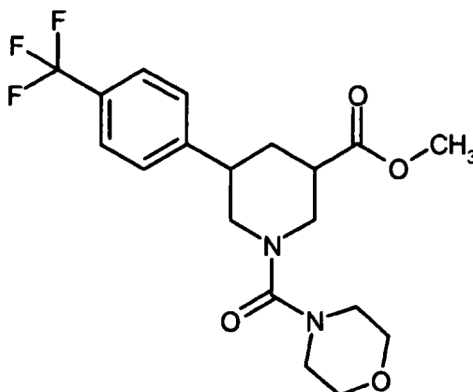


Se hidrogenaron 32 g (112 mmol) de éster metílico del ácido 5-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 46A). Rendimiento: 26 g (82 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,35 min y 1,41 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 288 [M+H]⁺.

Ejemplo 48A

Éster metílico del ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

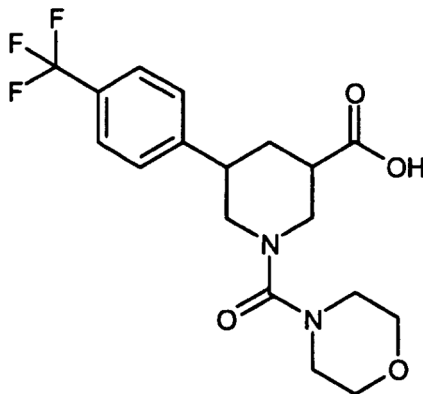


15 Se hicieron reaccionar 9,25 g (32,2 mmol) de éster metílico del ácido 5-[4-(trifluorometil)-fenil]piperidin-3-carboxílico con 9,63 g (64,7 mmol) de cloruro de morfolin-4-carbonilo según el procedimiento general 3A. Se obtuvieron de este modo 16,3 g de producto bruto de una pureza del 76 % (CL-EM), que se hicieron reaccionar sin operaciones de purificación adicionales.

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,19 min y 1,22 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H]⁺.

Ejemplo 49A

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

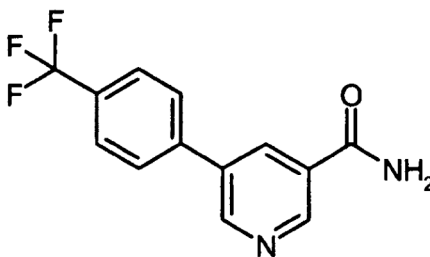


- 5 Se saponificaron 12,9 g (25,7 mmol) de éster metílico del ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico según el procedimiento general 4A. Se obtuvieron de este modo 12,1 g de producto bruto de una pureza del 80 % (CL-EM), que se hicieron reaccionar sin operaciones de purificación adicionales.

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

Ejemplo 50A

- 10 5-[4-(Trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxamida



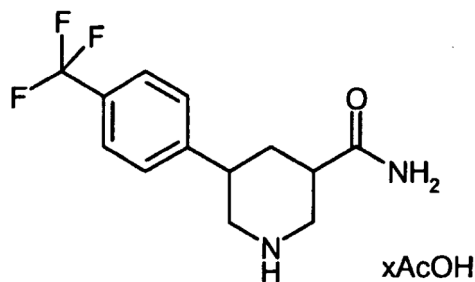
- 15 Se dispusieron 2,0 g (9,75 mmol) de 5-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxamida y 2,78 g (14,6 mmol) de ácido 4-(trifluorometil)-fenilborónico en 25 ml de 1,2-dimetoxietano y 9,8 ml de agua en atmósfera de argón. A continuación, se añadieron 2,07 g (19,5 mmol) de carbonato de calcio y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 0,28 g (0,24 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120 °C. Para la elaboración, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y una parte del 1,2-dimetoxietano se retiró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 2,1 g (81 % d. t.) de producto bruto, que se hizo reaccionar sin operaciones de purificación adicionales.

- 20 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,88 min; EM (ESIpos): m/z = 267 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,08 (dd, 2H), 8,55 (t, 1H), 8,28 (s ancho, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 51A

Acetato de 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

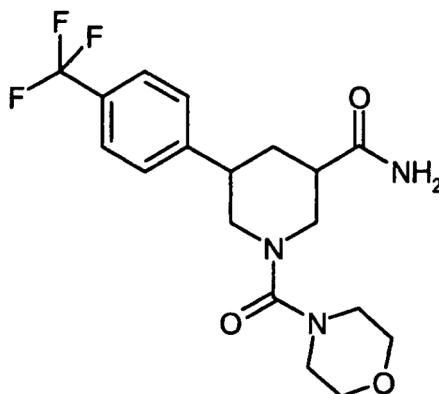


5 A una solución de 500 mg (1,88 mmol) de 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida (Ejemplo 50A) en 60 ml de ácido acético se añadió paladio sobre carbón activo (humedecido con un 50 % de agua, 0,3 g/mmol) y se hidrogenó durante la noche a 85 °C en una atmósfera de hidrógeno de 6.000 kPa. A continuación se retiró por filtración el catalizador a través de una capa de filtración y se lavó varias veces con etanol. Los filtrados reunidos se concentraron al vacío. Se obtuvieron 0,61 g (98 % d. t.) de producto bruto, que se hizo reaccionar sin operaciones de purificación adicionales.

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 1,25 min; EM (ESIpos): m/z = 273 [M+H-AcOH]⁺.

Ejemplo 52A

10 1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-3-carboxamida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

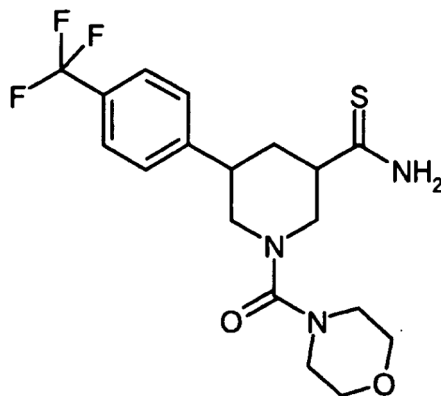


15 A una solución de 0,61 mg (1,85 mmol) de acetato de 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida (Ejemplo 51A) en 10 ml de diclorometano se añadieron a 0 °C 0,56 g (5,52 mmol) de trietilamina y 0,55 g (3,70 mmol) de cloruro de morfolin-4-carbonilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Tras la adición de agua y la separación de fases, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvieron de este modo 0,61 g de producto bruto de una pureza del 77 % (CL-EM), que se hicieron reaccionar sin operaciones de purificación adicionales.

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,89 min; EM (ESIpos): m/z = 386 [M+H]⁺.

Ejemplo 53A

20 1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

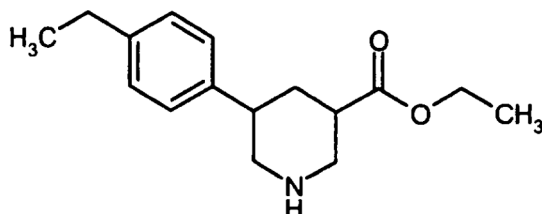


A una solución de 10 mg (0,20 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)-fenil]piperidin-3-carboxamida (Ejemplo 52A) en 1 ml de dioxano se añadieron 45 mg (0,11 mmol) de reactivo de Lawesson (2,4-disulfuro de 2,4-bis[4-metoxifenil]1,3-ditiazol-2,4-difosfetano) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 60 °C y, a continuación, durante 3 h a temperatura ambiente. Tras la adición de solución acuosa concentrada de hidrogenocarbonato de sodio y la eliminación del dioxano, se extrajo el residuo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvieron de este modo 43 mg (100 % d. t.) de producto bruto, que se hizo reaccionar sin operaciones de purificación adicionales.

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,08 min; EM (ESIpos): m/z = 402 [M+H]⁺.

Ejemplo 54A

Éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

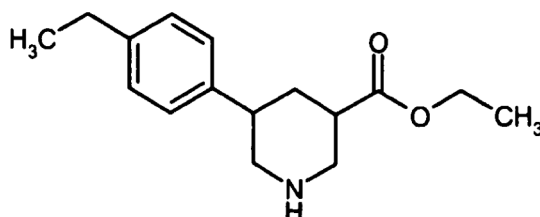


Mediante la separación cromatográfica de los diastereómeros del Ejemplo 4A según el procedimiento 11C de 15 g (124 mmol) de éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico se obtuvieron ambos isómeros. Rendimiento: 2,5 g del isómero cis (17 % d. t.)

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

Ejemplo 55A

Éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico [isómero trans racémico]

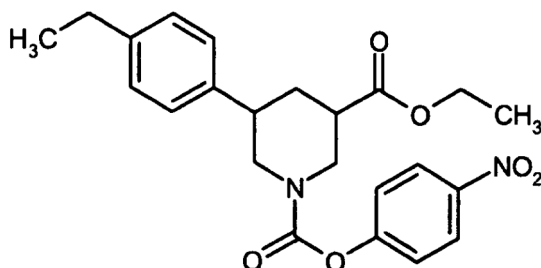


Mediante la separación cromatográfica de los diastereómeros del Ejemplo 4A según el procedimiento 11C de 15 g (124 mmol) de éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico se obtuvieron ambos isómeros. Rendimiento: 3,0 g del isómero trans (20 % del teórico).

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

5 **Ejemplo 56A**

1,3-Dicarboxilato de 3-etil-1-(4-nitrofenil)-5-(4-etilfenil)piperidina [isómero cis racémico]

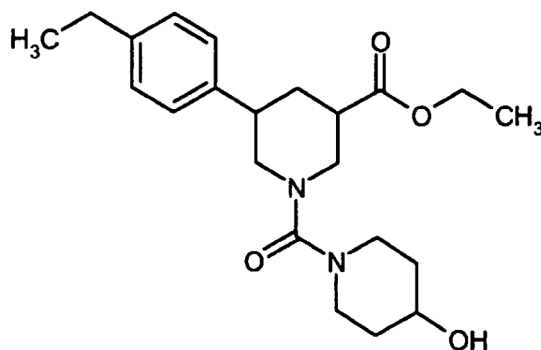


10 A 2,5 g (9,57 mmol) de éster etílico del ácido 5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 54A) y 1,94 g (19,1 mmol) de trietilamina en 292 ml de diclorometano se añadieron lentamente a 0 °C 1,93 g (9,57 mmol) de 4-cloroformiato de nitrofenilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Para la elaboración se lavó la mezcla de reacción primeramente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 2,66 g (64 % d. t.).

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

15 **Ejemplo 57A**

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

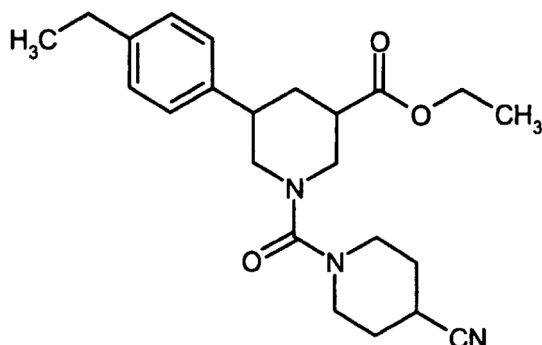


20 Se añadieron 370 mg (0,81 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-(4-etilfenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-etilo, 245 mg (2,42 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 112 mg (0,81 mmol) de carbonato de potasio a 9 ml de DMF y se calentaron a 150 °C durante 15 min en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). Para la elaboración se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 208 mg (66 % d. t.).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 389 [M+H]⁺.

Ejemplo 58A

25 5-(4-Etilfenil)-1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxilato de etilo [isómero cis racémico]

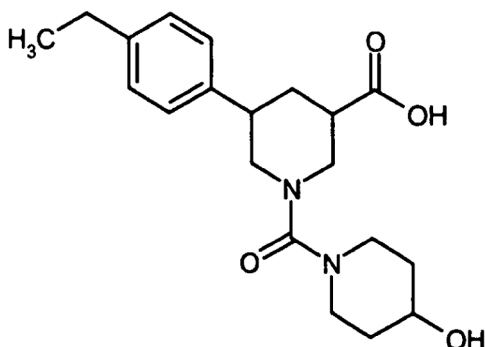


Se añadieron 370 mg (0,81 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-(4-etilfenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-etilo, 267 mg (2,42 mmol) de 4-cianopiperidina y 112 mg (0,81 mmol) de carbonato de potasio a 9 ml de DMF y se calentaron a 150 °C durante 15 min en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). Para la elaboración se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 73 mg (23 % d. t.).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 398 [M+H]⁺.

Ejemplo 59A

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

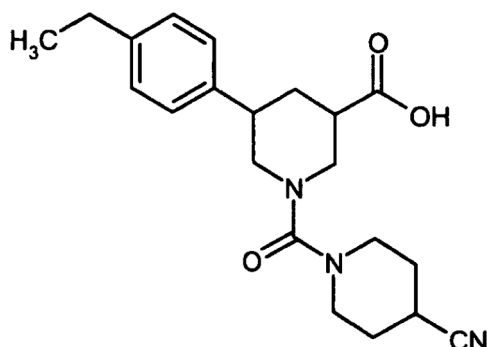


Se disolvieron 880 mg (2,24 mmol) de 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxilato de etilo en una mezcla de 15,5 ml de dioxano y 7,7 ml de agua y se añadieron 215 mg (8,97 mmol) de hidróxido de litio y se agitó a TA durante la noche. Para la elaboración se concentró la solución de reacción al vacío, después se añadió agua y se ajustó a pH ácido con ácido clorhídrico 1 N. El sólido remanente se separó mediante filtración con succión y se secó al vacío. El filtrado se extrajo con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Ambos sólidos proporcionaron un rendimiento total de 764 mg (95 % d. t.).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,49 min; EM (ESIpos): m/z = 361 [M+H]⁺.

Ejemplo 60A

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

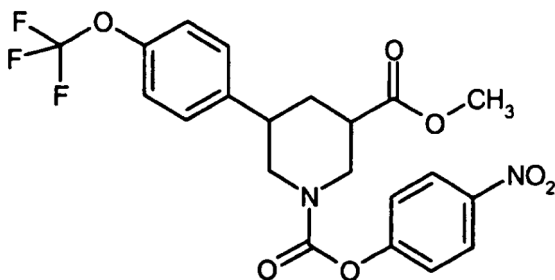


Se disolvieron 650 mg (1,60 mmol) de 5-(4-etilfenil)-1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonyl]piperidin-3-carboxilato de etilo en una mezcla de 20 ml de dioxano y 10 ml de agua y se añadieron 153 mg (6,40 mmol) de hidróxido de litio y se agitó a TA durante 15 min. Para la elaboración se concentró la solución de reacción al vacío, después se añadió agua y se ajustó a pH ácido con ácido clorhídrico 1 N. El sólido remanente se separó mediante filtración con succión y se secó al vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 347 mg (59 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 370 [M+H]⁺.

Ejemplo 61A

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

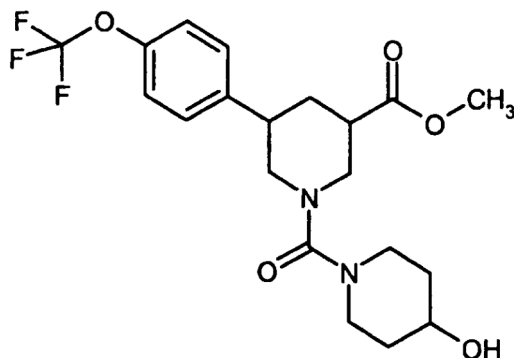


A 8,0 g (26,4 mmol) de éster metílico del ácido 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 19A) y 5,34 g (26,3 mmol) de trietilamina en 666 ml de de diclorometano se añadieron lentamente a 0 °C 5,32 g (26,4 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Para la elaboración se lavó la mezcla de reacción primeramente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:2 a 1:1). Rendimiento: 7,32 g (54 % del teórico).

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

Ejemplo 62A

1-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

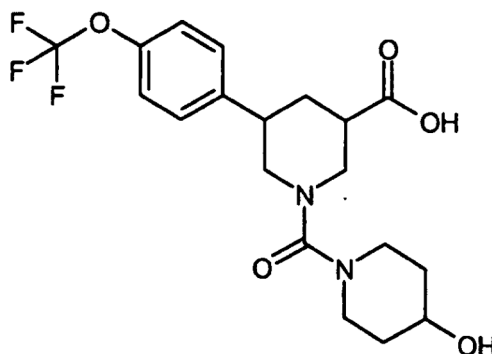


- 5 Se añadieron 1.780 mg (3,80 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo, 1.153 mg (11,40 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 525 mg (3,80 mmol) de carbonato de potasio a 37 ml de DMF y se calentaron a 150 °C en 2 porciones durante 15 min en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). Para la elaboración se reunieron ambas soluciones de reacción, se añadió agua y se extrajo con éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 849 mg (50 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 431 [M+H]⁺.

Ejemplo 63A

- 10 Ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonilo]-5-[4-(4-trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

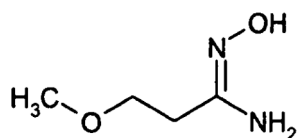


- 15 Se disolvieron 828 mg (1,92 mmol) de 5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonilo]-piperidin-3-carboxilato de metilo en 70 ml de metano, se añadieron 2.159 mg (19,24 mmol) de terc-butilato de potasio y se agitó a 60 °C durante la noche. Para la elaboración se diluyó la solución de reacción con agua y se ajustó a pH ácido (pH 1) con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Rendimiento: 749 mg (94 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 64A

N'-Hidroxí-3-metoxipropanimidamida

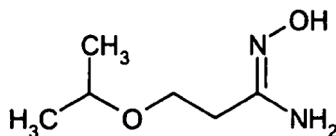


Se hicieron reaccionar 20,0 g (235,0 mmol) de 3-metoxipropionitrilo según el procedimiento general 6A.
Rendimiento: 18,1 g (49 % del teórico, 74 % de pureza).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 0,35 min; EM (ESIpos): m/z = 119 [M+H]⁺.

Ejemplo 65A

- 5 N'-Hidroxi-3-(propan-2-iloxi)propanimidamida

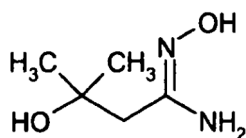


Se hicieron reaccionar 5,0 g (44,2 mmol) de 3-(propan-2-iloxi)propanonitrilo según el procedimiento general 5A.
Rendimiento: 3,0 g (40 % del teórico, 86 % de pureza).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 147 [M+H]⁺.

- 10 **Ejemplo 66A**

N'-3-Dihidroxi-3-metilbutanimidamida

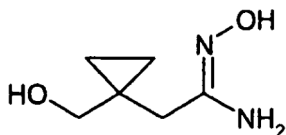


Se hicieron reaccionar 5,0 g (50,4 mmol) de 3-hidroxi-3-metilbutonitrilo según el procedimiento general 6A.
Rendimiento: 4,8 g (52 % del teórico, 72 % de pureza).

- 15 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 0,28 min; EM (ESIpos): m/z = 133 [M+H]⁺.

Ejemplo 67A

N'-Hidroxi-2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]etanoimidamida

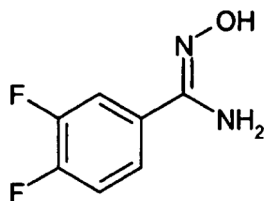


- 20 Se hicieron reaccionar 1,1 g (9,4 mmol) de [1-(hidroximetil)-ciclopropil]acetonitrilo según el procedimiento general 5A.
Rendimiento: 0,6 g (38 % del teórico, 87 % de pureza).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 0,43 min; EM (ESIpos): m/z = 145 [M+H]⁺.

Ejemplo 68A

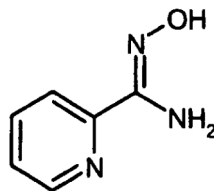
3,4-Difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida



Se dispuso 1,0 g (7,2 mmol) de 3,4-difluorobenzonitrilo en 30 ml de etanol y se añadió a TA una solución de 0,5 g (7,2 mmol) de cloruro de hidroxilamonio y 0,6 g (7,2 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 11 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, se concentró al vacío y se hizo reaccionar sin purificación adicional. HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 173 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 69A**

N'-Hidroxipiridin-2-carboximidamida

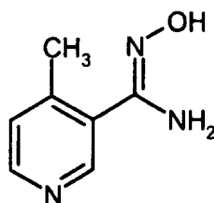


Se hicieron reaccionar 1,0 g (9,6 mmol) de piridin-2-carbonitrilo, 1,0 g (14,4 mmol) de cloruro de hidroxilamonio y 1,6 ml (11,5 mmol) de trietilamina según el procedimiento general 5A. Rendimiento: 1,06 g (80 % del teórico).

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,90 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,40 (ddd, 1H), 5,83 (s, 2H).

Ejemplo 70A

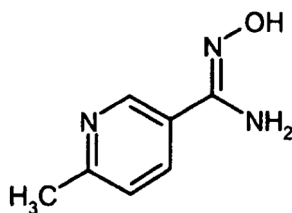
N'-Hidroxi-4-metilpiridin-3-carboximidamida



- 15 Se hicieron reaccionar 850 mg (7,20 mmol) de 4-metilpiridin-3-carbonitrilo, 750 mg (10,79 mmol) de cloruro de hidroxilamonio y 1,2 ml (8,6 mmol) de trietilamina según el procedimiento general 5A. Rendimiento: 666 mg (61 % del teórico) RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,52 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 71A

N'-Hidroxi-6-metilpiridin-3-carboximidamida



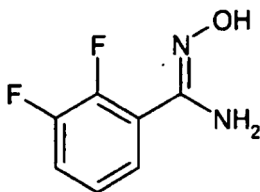
- 20 Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 1,0 g (8,5 mmol) de 6-metilpiridin-3-carbonitrilo, 882 mg (12,7 mmol)

de cloruro de hidroxilamonio y 1,4 ml (10,2 mmol) de trietilamina. Rendimiento: 1,11 g (87 % del teórico).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,74 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,93 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 72A

- 25 2,3-Difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida

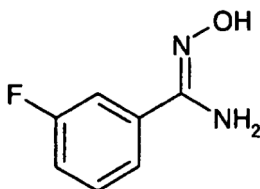


5 A 5,0 g (35,2 mmol) de 2,3-difluorobenzonitrilo en 43 ml de etanol se añadieron a TA una solución de 3,7 g (52,8 mmol) de cloruro de hidroxilamonio y 5,9 ml (42,3 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, se concentró al vacío, se recogió en éster etílico del ácido acético y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 5,7 g (94 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 0,46 min; EM (ESIpos): m/z = 173 [M+H]⁺.

Ejemplo 73A

3-Fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida

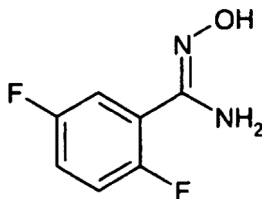


10 Se hicieron reaccionar 10,0 g (82,6 mmol) de 3-fluorobenzonitrilo según el procedimiento general 5A. Rendimiento: 12,6 g (99 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 1,14 min; EM (ESIpos): m/z = 155 [M+H]⁺.

Ejemplo 74A

15 2,5-Difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida

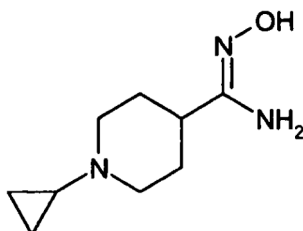


Se hicieron reaccionar 5,0 g (35,9 mmol) de 2,5-difluorobenzonitrilo según el procedimiento general 5A. Rendimiento: 5,8 g (94 % del teórico).

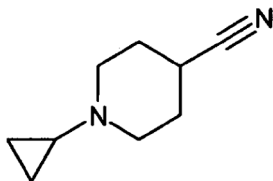
CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 0,43 min; EM (ESIpos): m/z = 173 [M+H]⁺.

Ejemplo 75A

1-Ciclopropil-N'-hidroxipiperidin-4-carboximidamida



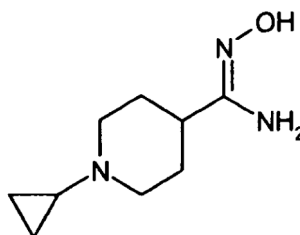
Etap a): 1-Ciclopropilpiperidin-4-carbonitrilo



5 Se disolvieron 5,0 g (45,4 mmol) de 4-cianopiperidina en 83 ml de metanol y se añadieron 11,9 g (68,1 mmol) de [(1-etoxi-1-ciclopropil)-oxi]-trimetilsilano, 2,9 ml (3,0 g, 49,9 mmol) de ácido acético y 6,0 g (91,0 mmol) de ciano borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 60 °C, tras enfriar a TA se filtró a través de gel de sílice, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en éster etílico del ácido acético, se lavó dos veces con lejía de hidróxido de sodio 1 N y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 6,0 g (88 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 1F): Tr = 3,83 min; EM (ESIpos): m/z = 151 [M+H]⁺.

Etap b). 1-Ciclopropil-N'-hidroxipiperidin-4-carboximidamida

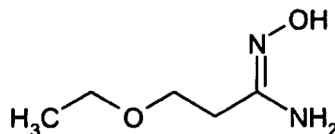


Se hicieron reaccionar 6,0 g (39,9 mmol) de 1-ciclorpopilpiperidin-4-carbonitrilo según el procedimiento general 5A. Rendimiento: 5,3 g (72 % del teórico).

15 EM (ESIpos): m/z = 184 [M+H]⁺.

Ejemplo 76A

3-Etoxi-N'-hidroxipropanimidamida

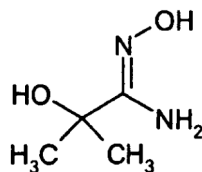


20 Se hicieron reaccionar 5,0 g (50,4 mmol) de 3-etoxipropionitrilo según el procedimiento general 5A. Rendimiento: 0,6 g (8 % del teórico, 90 % de pureza).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 0,60 min; EM (ESIpos): m/z = 133 [M+H]⁺.

Ejemplo 77A

N',2-Dihidroxi-2-metilpropanimidamida

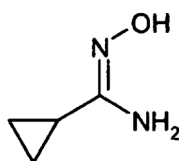


Se hicieron reaccionar 5,0 g (57,6 mmol) de 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo según el procedimiento general 5A. Rendimiento: 4,0 g (57 % del teórico, 96 % de pureza).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 0,45 min; EM (ESIpos): m/z = 119 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 78A**

N'-Hidroxyciclopropanocarboximidamida

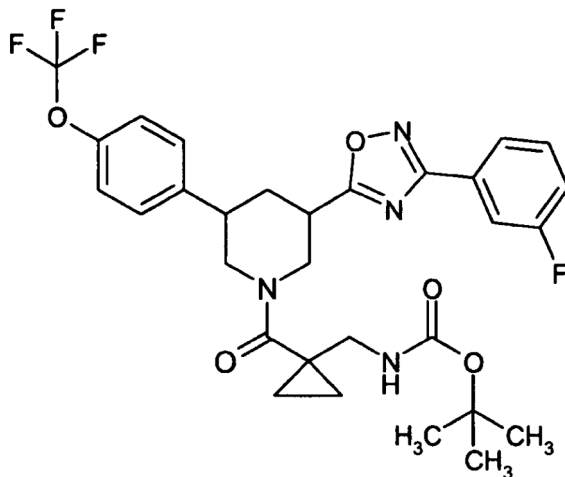


Se hicieron reaccionar 7,2 g (107,3 mmol) del nitrilo del ácido ciclopropanocarboxílico según el procedimiento general 5A. Rendimiento: 4,8 g (44 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,16 min; EM (ESIpos): m/z = 101 [M+H]⁺.

Ejemplo 79A

{[1-({3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}carbonil)ciclopropil]-metil}-carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]

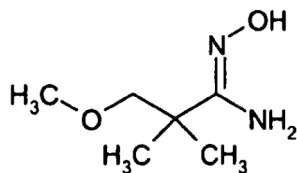


15 Se hicieron reaccionar 150 mg (0,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 178A según el procedimiento general 7 con 70 mg (0,32 mmol) de ácido 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]metil]ciclopropanocarboxílico. Rendimiento: 126 mg (70 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,76 min; EM (ESIpos): m/z = 606 [M+H]⁺.

Ejemplo 80A

20 N'-Hidroxi-3-metoxi-2,2-dimetilpropanoimidamida

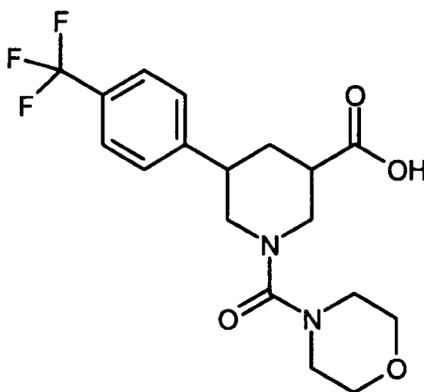


Se hicieron reaccionar 5,0 g (44,2 mmol) de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo según el procedimiento general 6A. Rendimiento: 4,4 g (68 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1F): Tr = 1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 147 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 81A**

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



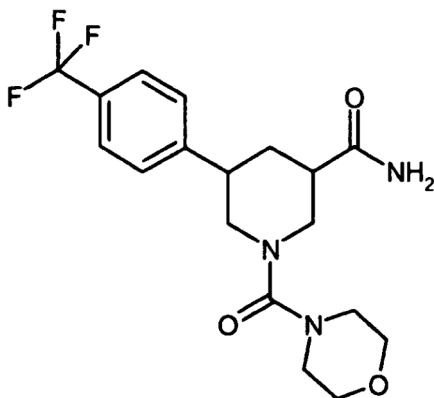
Se hicieron reaccionar 22,19 g (39,90 mmol) del compuesto del Ejemplo 48A y 44,78 g (399,0 mmol) de terc-butilato de potasio según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 18,29 g (100 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 1,95 min; EM (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,36 (s ancho, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 3,84 (d ancho, 1H), 3,58-3,52 (m, 5H), 3,19-3,14 (m, 4H), 2,91-2,80 (m, 3H), 2,60 (tt, 1H), 2,15 (d ancho, 1H), 1,78 (dd, 1H).

Ejemplo 82A

1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida [isómero cis racémico]



15

A una solución de 5,16 g (13,4 mmol) del compuesto del **Ejemplo 81A** en 180 ml de tetrahidrofurano se añadieron 4,77 g (40,1 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura de reflujo. Para la elaboración se retiró el diclorometano al vacío, al residuo se añadió de nuevo diclorometano y se concentró. El residuo se dispuso en 75 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron 19,0 ml (133,4 mmol) de una

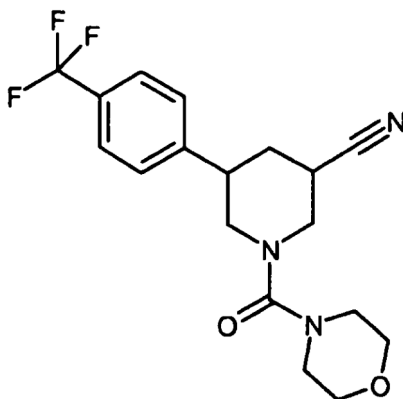
solución de amoníaco 7 M en metanol. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Para la elaboración se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se recogió en éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Rendimiento: 4,42 g (86 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 386 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,36 (s ancho, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 3,85 (d ancho, 1H), 3,57-3,52 (m, 5H), 3,18-3,14 (m, 4H), 2,90-2,80 (m, 3H), 2,60 (tt, 1H), 2,15 (d ancho, 1H), 1,76 (dd, 1H)).

Ejemplo 83A

1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbonitrilo [isómero cis racémico]



10

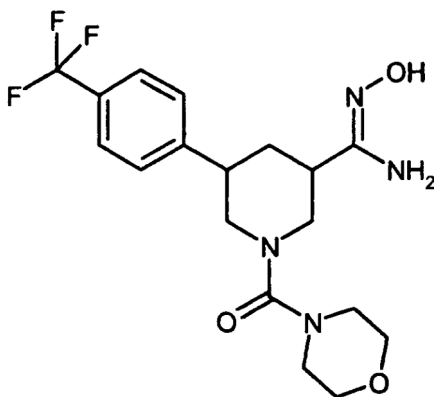
A una solución de 4,42 g (11,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 82A en 208 ml de tetrahidrofurano se añadieron, en atmósfera de argón, 3,83 g (16,1 mmol) de reactivo de Burgess. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Para la elaboración se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se recogió en éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Rendimiento: 4,19 g (99 % del teórico).

15

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,20 min; EM (ESIpos): m/z = 368 [M+H]⁺.

Ejemplo 84A

1-N'-Hidroxi-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxamida [isómero cis racémico]



20

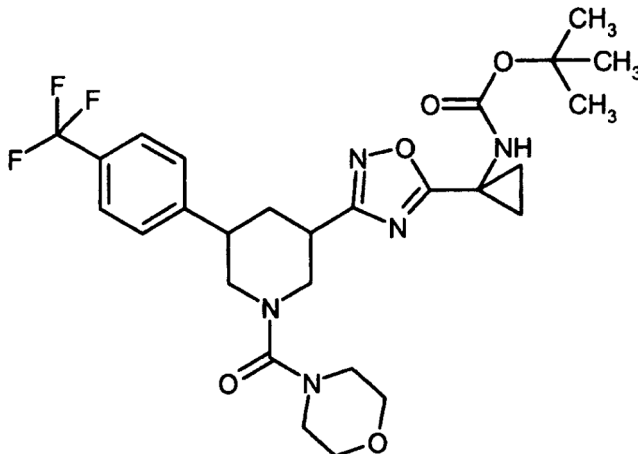
A una solución de 4,19 g (9,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 83A en 144 ml de etanol se añadieron 1,7 ml (12,8 mmol) de trietilamina y 1,02 g (14,71 mmol) de cloruro de hidroxilamonio. La mezcla se agitó a 50 °C durante 9 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron de este modo 3,41 g de producto bruto de una pureza del 85 % (CL-EM), que se hicieron reaccionar sin operaciones de purificación adicionales.

25

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H]⁺.

Ejemplo 85A

[1-(3-{1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil]-carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]



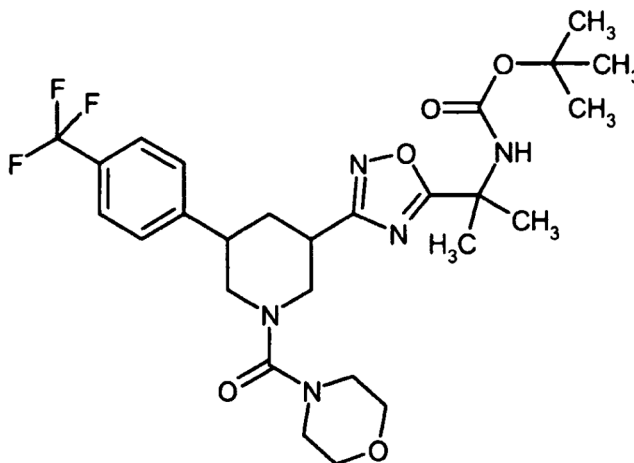
- 5 Se hicieron reaccionar 170 mg (0,85 mmol) de ácido 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopropanocarboxílico y 200 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el procedimiento general 2. Rendimiento: 134 mg (53 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,25 min; EM (ESIpos): m/z = 568 [M+H]⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 3,92 (d ancho, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,57-3,53 (m, 4H), 3,20-3,11 (m, 5H), 3,03-2,91 (m, 2H), 2,22 (d ancho, 1H), 1,90 (c, 1H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,37-1,33 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 2H).

Ejemplo 86A

[2-(3-{1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il]-carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]



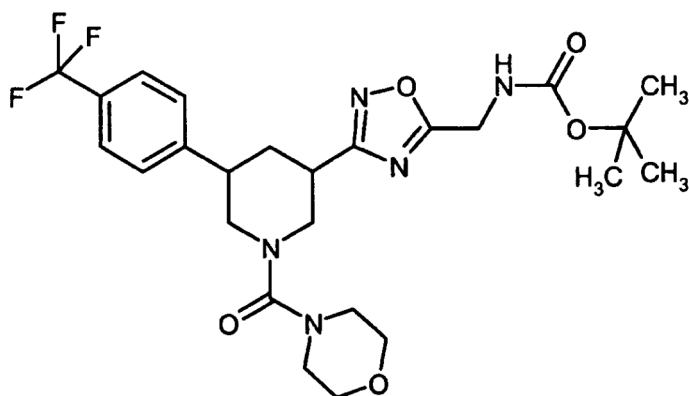
- 15 Se hicieron reaccionar 860 mg (0,43 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-2-metilalanina y 100 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el procedimiento general 2. Rendimiento: 40 mg (34 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,61 min; EM (ESIpos): m/z = 568 [M+H]⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,69 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 3,93 (d ancho, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,22-3,12 (m, 5H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,98 (t, 1H), 2,24 (d ancho, 1H), 1,91 (c, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 87A

[1-(3-{1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]



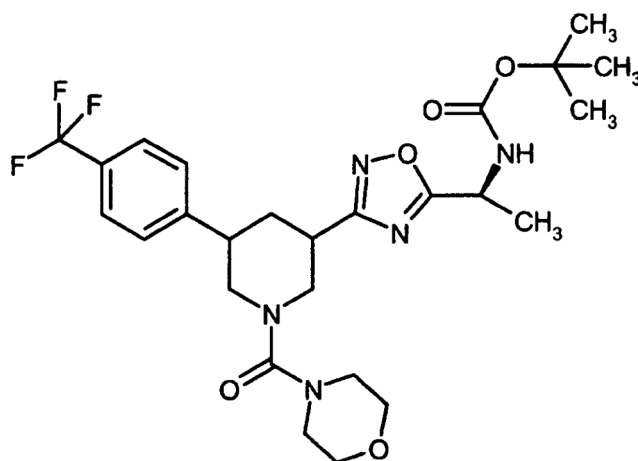
- 5 Se hicieron reaccionar 149 mg (0,85 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)glicina y 200 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el procedimiento general 1. Rendimiento: 74 mg (32 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,40 min; EM (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,69 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,93 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,55 (m, 4H), 3,22-3,15 (m, 5H), 3,05-2,94 (m, 3H), 2,26 (d ancho, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,39 (s, 9H).

10 **Ejemplo 88A**

[(1S)-1-(3-{1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]



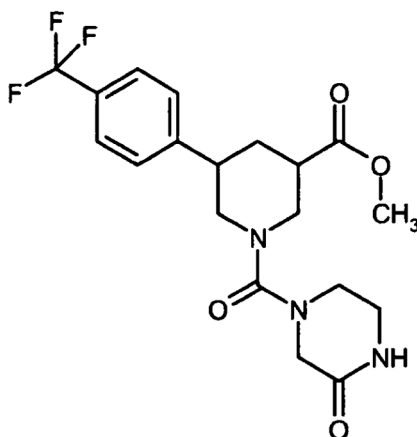
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,43 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina y 100 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el procedimiento general 2. Rendimiento: 41 mg (35 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 554 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,69 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 3,95(d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,58-3,53 (m, 4H), 3,22-3,13 (m, 5H), 3,06-2,95 (m, 3H), 2,25 (d ancho, 1H), 1,92 (c, 1H), 1,43 (d, 3H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 89A

1-[(3-Oxopiperazin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

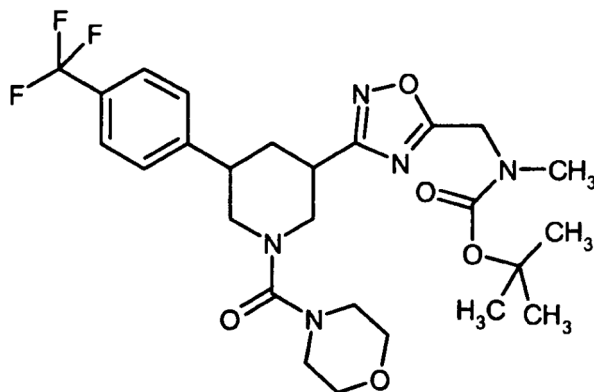


- 5 Se hicieron reaccionar 4,00 g (8,84 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo y 1,77 g (17,7 mmol) de piperazin-2-ona según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 1,92 g (51 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,05 min y 1,08 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 414 [M+H]⁺.

Ejemplo 90A

- 10 Metil-[(3-{1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]

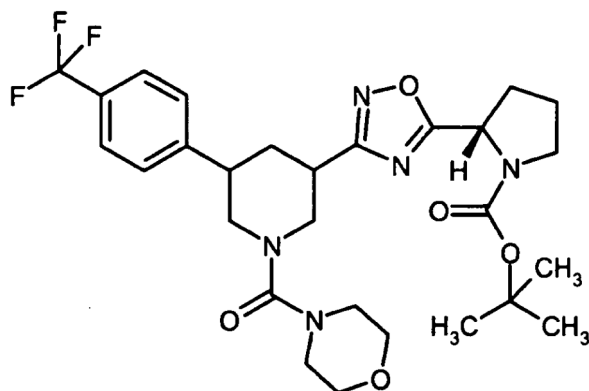


Se hicieron reaccionar 96 mg (0,50 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina y 140 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el procedimiento general 2. Rendimiento: 102 mg (73 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 554 [M+H]⁺.

Ejemplo 91A

(2S)-2-(3-{1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

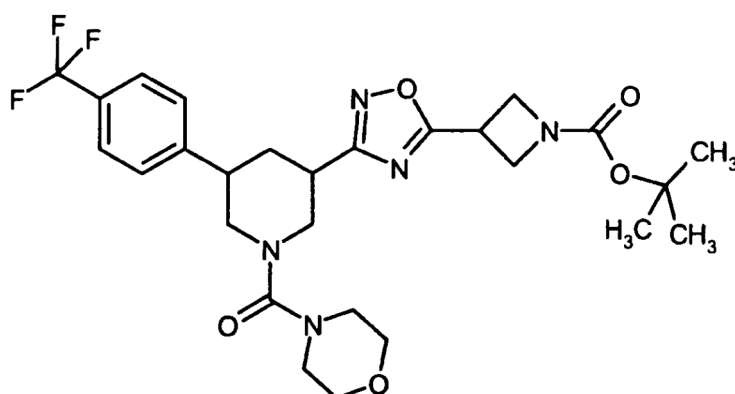


Se hicieron reaccionar 108 mg (0,50 mmol) de 1-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina y 140 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el procedimiento general 2. Rendimiento: 91 mg (62 % del teórico).

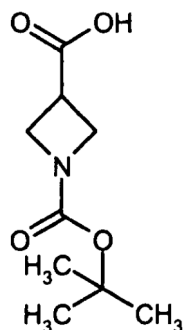
CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,67 min; EM (ESIpos): m/z = 580 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 92A**

3-(3-{1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapla a): Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico

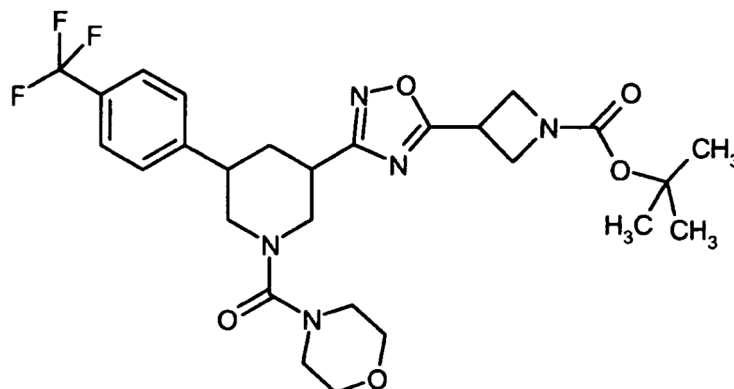


10

Una mezcla de 100 mg (0,99 mmol) de ácido azetidin-3-carboxílico y 237 mg (1,09 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo en 1 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Para la elaboración se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se uso son purificación adicional. Rendimiento: 175 mg (88 % del teórico).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,00-3,96 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Etapa b): 3-(3-{1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



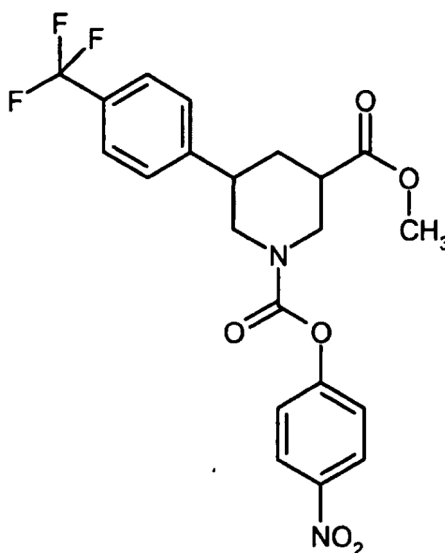
- 5 Se hicieron reaccionar 202 mg (1,01 mmol) de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-azetidin-3-carboxílico y 140 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el procedimiento general 2. Rendimiento: 74 mg (52 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 567 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,18-4,11 (m, 1 H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,96 (d ancho, 1 H), 3,66 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,25-3,15 (m, 5H), 3,10-2,98 (m, 3H), 2,27 (d ancho, 1 H), 1,95 (c, 1H), 1,38 (s, 9H).

10 Ejemplo 93A

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

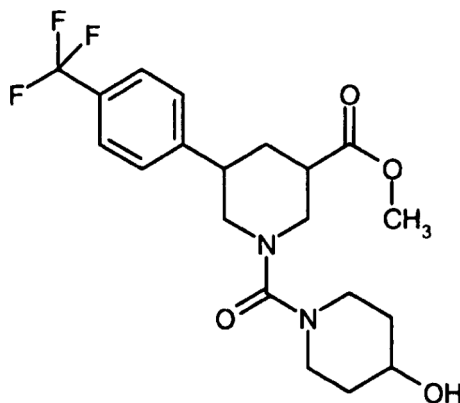


- 15 Se disolvieron 20,0 g (69,6 mmol) de 5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico de metilo (Ejemplo 47A) en 1,01 de diclorometano y se añadieron 14,1 g (139 mmol) de trietilamina a 0 °C. A continuación se añadieron gota a gota 14,0 g (69,6 mmol) de clorocarbonato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y, a continuación, 16 h a TA. Para la elaboración se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvieron 31,3 g de producto bruto, que se hicieron reaccionar sin operaciones de purificación adicionales.

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

Ejemplo 94A

1-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



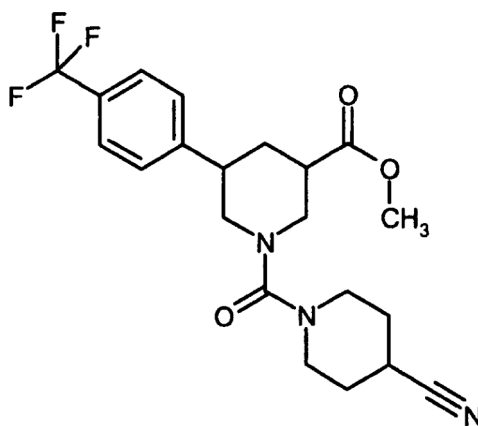
- 5 Se hicieron reaccionar 4,00 g (8,84 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo (Ejemplo 93A) y 2,68 g (26,5 mmol) de 4-hidroxipiperidina según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 3,10 g (83 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,72 min y 2,78 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,69 (d, 2H), 7,53 (t, 2H), 4,67 (d ancho, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,66-3,34 (m, 7H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,96-2,65 (m, 5H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,96-1,63 (m, 3H), 1,38-1,18 (m, 2H).

Ejemplo 95A

1-[(4-Cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

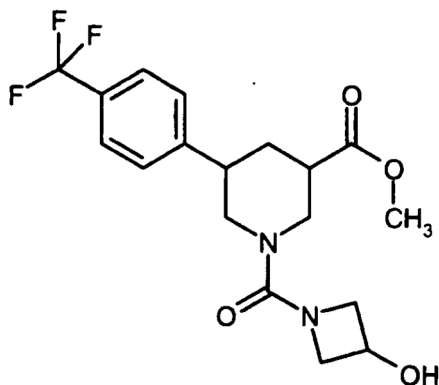


- 15 Se hicieron reaccionar 4,00 g (8,84 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo (Ejemplo 93A) y 2,92 g (26,5 mmol) de piperidin-4-carbonitrilo según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 3,15 g (77 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,35 min y 2,41 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 424 [M+H]⁺.

Ejemplo 96A

- 20 1-[(4-Hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

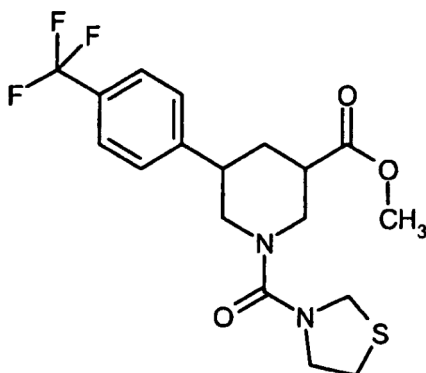


Se hicieron reaccionar 4,00 g (8,84 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo (Ejemplo 93A), 2,91 g (26,5 mmol) de clorhidrato de 4-azetidin-3-ol y carbonato de potasio (2,5 eq.) según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 2,48 g (70 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,08 min y 1,10 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

Ejemplo 97A

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

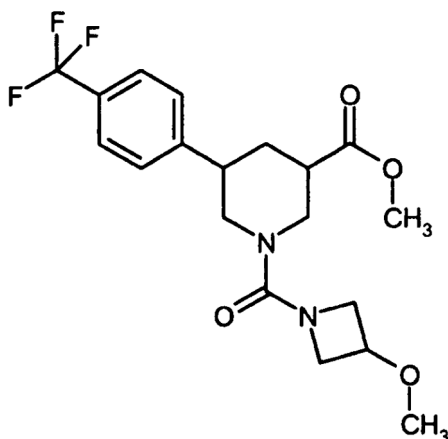


- 10 Se hicieron reaccionar 4,00 g (8,84 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo (Ejemplo 93A) y 1,58 g (17,7 mmol) de 1,3-tiazolidina según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 0,54 g (15 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,11 min y 2,18 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 403 [M+H]⁺.

Ejemplo 98A

- 15 1-[(3-Metoxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

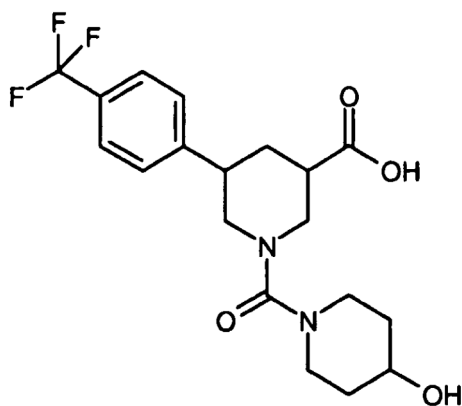


Se hicieron reaccionar 4,00 g (8,84 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo (Ejemplo 93A), 2,73 g (22,1 mmol) de clorhidrato de 3-metoxiazetidina y carbonato de potasio (2,5 eq.) según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 2,98 g (82 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,19 min y 1,22 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H]⁺.

Ejemplo 99A

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

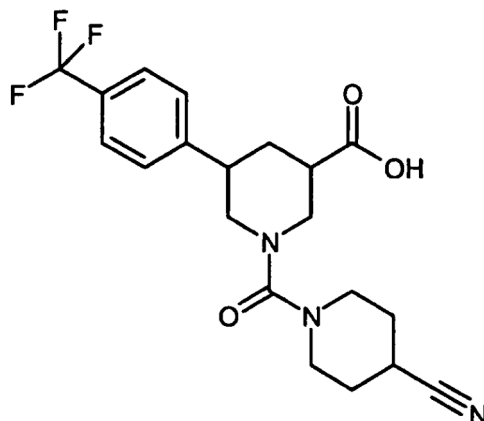


- 10 Se hicieron reaccionar 2,10 g (5,07 mmol) de 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 94A) según el procedimiento 9A. Rendimiento: 2,02 g (99 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H]⁺.

Ejemplo 100A

Ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



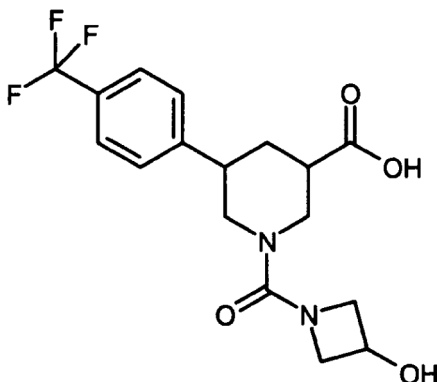
Según el procedimiento general 9A (tiempo de reacción: 2 h) se hicieron reaccionar 2,90 g (6,85 mmol) de 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 95A). Rendimiento: 2,86 g (98 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,15 min; EM (ESIpos): m/z = 410 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,4 (s ancho, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 3,82 (d ancho, 1H), 3,56 (d ancho, 1H), 3,35 (cubierto, 1H), 3,10-2,99 (m, 3H), 2,95-2,79 (m, 3H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,15 (d ancho, 1H), 1,91-1,59 (m, 5H).

Ejemplo 101A

- 10 Ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



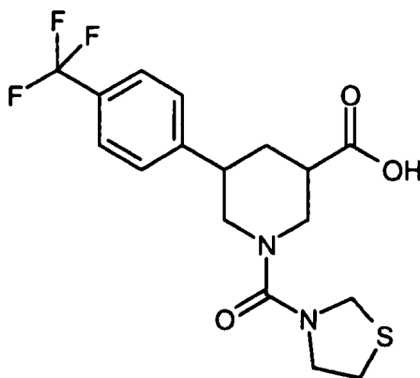
Según el procedimiento general 9A (tiempo de reacción: 2 h) se hicieron reaccionar 2,48 g (6,42 mmol) de 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 96A). Rendimiento: 2,33 g (94 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,84 min; EM (ESIpos): m/z = 373 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,4 (s ancho, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 5,57(d, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 3H), 3,77-3,63 (m, 3H), 3,32 (cubierto, 1H), 2,88-2,76 (m, 3H), 2,14 (d ancho, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H).

Ejemplo 102A

Ácido 1-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

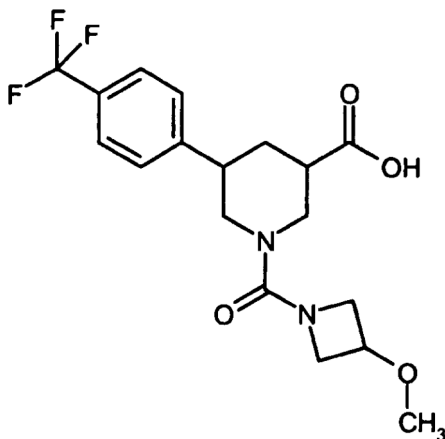


Se hicieron reaccionar 0,54 g (1,33 mmol) de 1-(1,3-toazolidin-3-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 97A) según el procedimiento 9A. Rendimiento: 0,51 g (74 % del teórico, pureza del 75 %).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,17 min; EM (ESIpos): m/z = 389 [M+H]⁺.

Ejemplo 103A

Ácido 1-[(3-metoxiazetidín-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



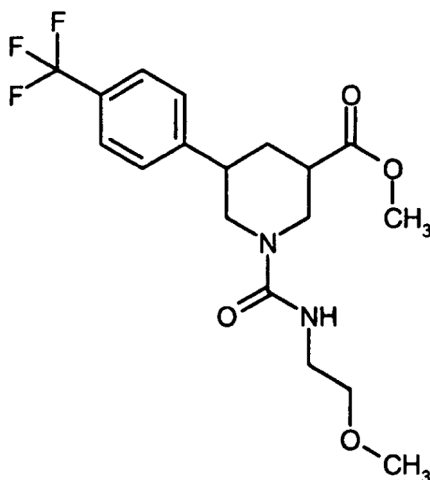
- 10 Se hicieron reaccionar 2,90 g (7,24 mmol) de 1-[(3-metoxiazetidín-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 98A) según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 2,77 g (99 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,71 min; EM (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,5 (s ancho, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 4,16-3,95 (m, 4H), 3,80-3,69 (m, 3H), 3,32 (cubierto, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 3H), 2,14 (d ancho, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H).

Ejemplo 104A

- 15 1-[(2-Metoxietil)carbomoil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

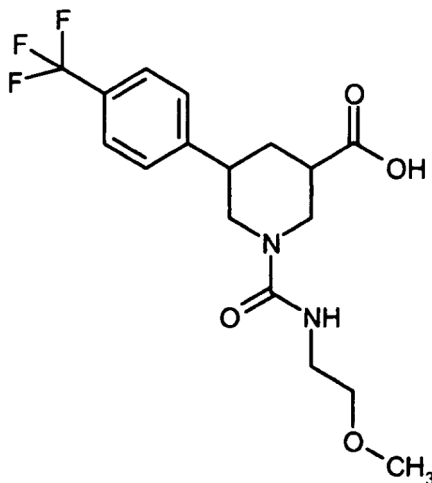


Se hicieron reaccionar 8,83 g (aproximadamente 14,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 93A y 3,21 g (14,3 mmol) de 2-metoxietanamina según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 2,94 g (51 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,14 min y 2,19 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 389 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 105A**

Ácido 1-[(2-metoxi)carbamoyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla de isómeros cis y trans]

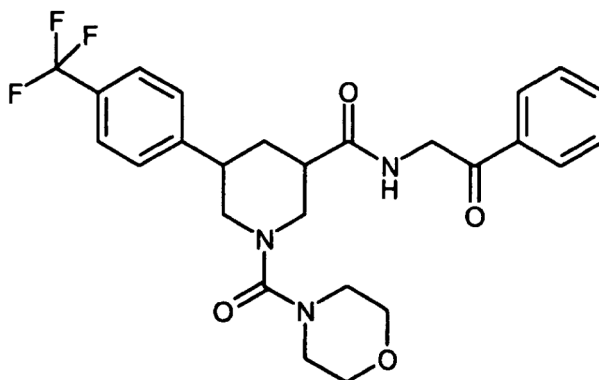


Se hicieron reaccionar 2,94 g (7,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 104A y 8,49 g (75,70 mmol) de terc-butilato de potasio según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 2,46 g (80 % del teórico, 92 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,97 min y 2,02 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 375 [M+H]⁺.

Ejemplo 106A

1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-N-(2-oxo-2-feniletíl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-3-carboxamida [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

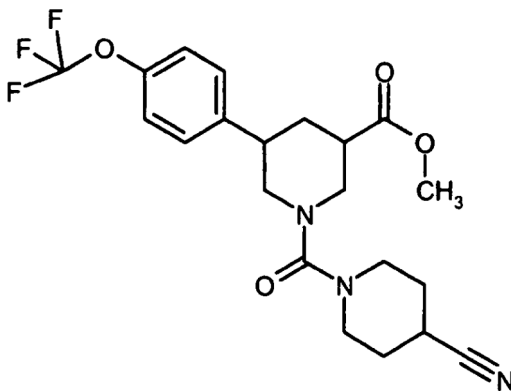


A una solución de 200 mg (0,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A en 1 ml de diclorometano se añadieron 97 mg (0,57 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó durante 1 h a reflujo. Para la elaboración se retiró el diclorometano al vacío, al residuo se añadió de nuevo diclorometano y se concentró. El residuo se dispuso en 5 ml de diclorometano y, a continuación, se añadieron 78 mg (0,78 mmol) de trietilamina y 97 mg (0,57 mmol) de 2-amino-1-feniletanona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Para la elaboración, se añadió agua a la mezcla, la fase orgánica se retiró y se lavó varias veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Rendimiento: 300 mg (62 % del teórico, 70 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 107A

1-[(4-Cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

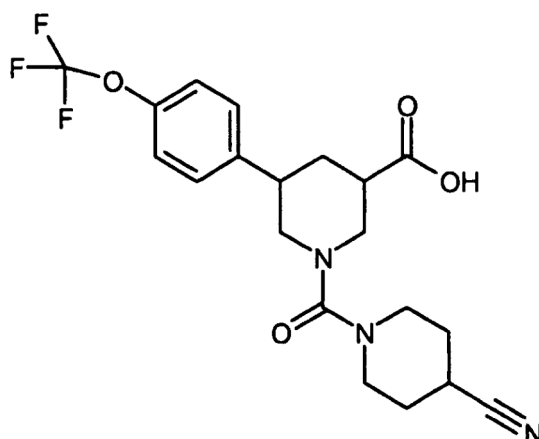


15 Se hicieron reaccionar 5,15 g (6,60 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A con 2,18 g (19,79 mmol) de 4-cianopiperidina según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 1,69 g (40 % del teórico, 69 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,40 min y 2,46 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 440 [M+H]⁺.

Ejemplo 108A

Ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero racémico cis]

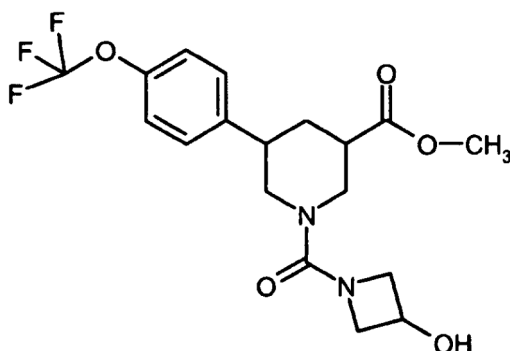


Se hicieron reaccionar 1,69 g (aproximadamente 2,62 mmol) del compuesto del Ejemplo 107A y 2,9 (26,2 mmol) de terc-butilato de potasio según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 1,53 g (90 % del teórico, 65 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,78 min y 1,83 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 426 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 109A**

1-[(3-Hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

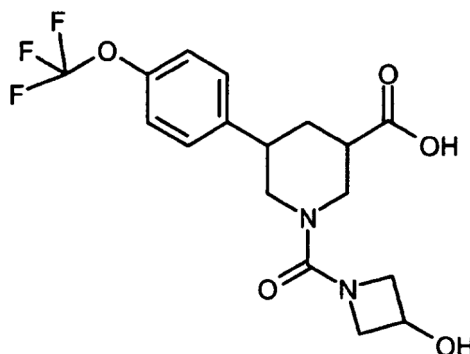


10 Se hicieron reaccionar 300 mg (0,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A y 89 mg (1,15 mmol) de 3-hidroxiazetidina según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 100 mg (63 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,97 min y 0,99 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 403 [M+H]⁺.

Ejemplo 110A

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

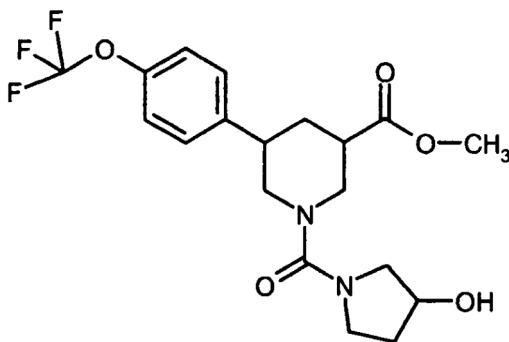


Se hicieron reaccionar 700 mg (1,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 109A y 1,61 g (14,3 mmol) de terc-butilato de potasio según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 700 g (99 % del teórico, 84 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,87 min; EM (ESIpos): m/z = 389 [M+H]⁺.

Ejemplo 111A

- 5 1-[(3-Hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

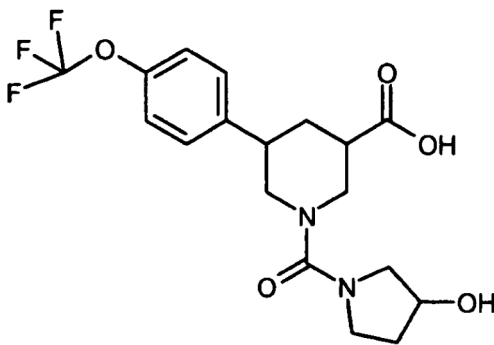


Se hicieron reaccionar 20,0 g (25,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A con 6,69 g (76,9 mmol) de 3-pirrolidinol según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 6,69 g (63 % del teórico).

- 10 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,99 min y 1,01 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 112A

Ácido 1-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-5-[4-(4-trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

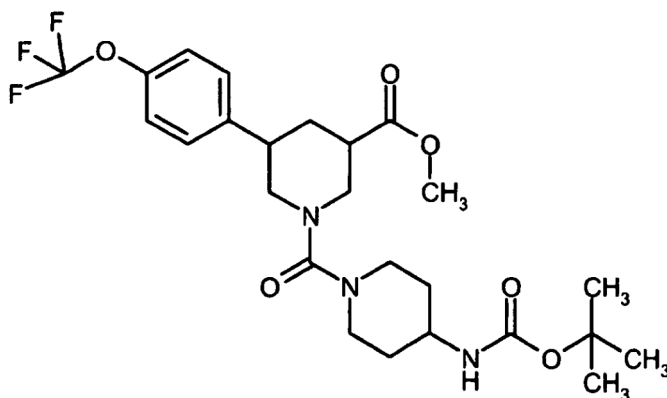


- 15 Se hicieron reaccionar 26,05 g (16,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A con 26,05 g (160,6 mmol) de terc-butilato de potasio según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 5,9 g (91 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,89 min y 1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 403 [M+H]⁺.

Ejemplo 113A

1-({4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}-carbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

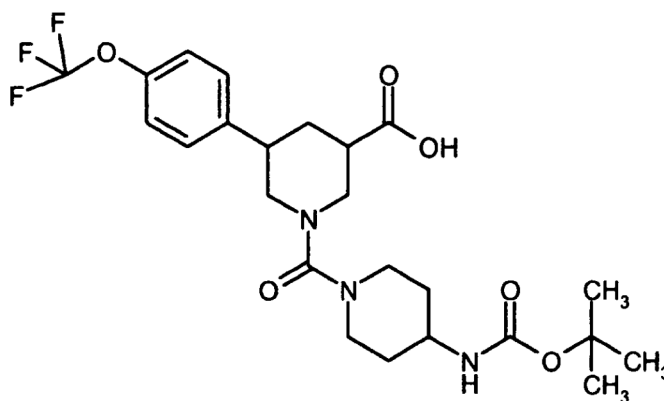


Se hicieron reaccionar 2 g (2,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A con 1,54 g (7,69 mmol) de piperidin-4-ilcarbamato de 4-terc-butilo según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 785 mg (58 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): $T_r = 1,37$ min; EM [ESIpos]: $m/z = 530$ $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 114A**

Ácido 1-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}-carbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

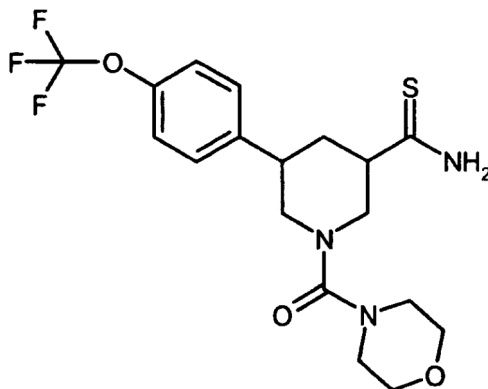


10 Se hicieron reaccionar 785 mg (1,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A y 1,66 g (14,8 mmol) de terc-butilato de potasio según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 740 mg (97 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): $T_r = 1,13$ min; EM (ESIpos): $m/z = 516$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 115A

1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-carbotioamida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

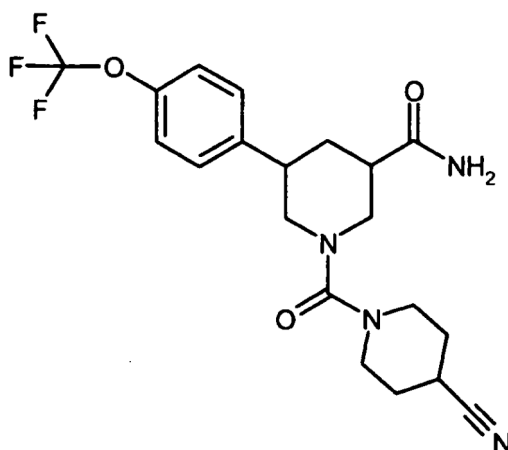


Se hicieron reaccionar 820 mg (1,94 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico, Ejemplo 44A, y 432 mg (1,07 mol) de reactivo de Lawesson según el procedimiento general 10A. Rendimiento: 530 mg (47 % del teórico, 72 % de pureza).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,17 min y 2,26 min; EM (ESIpos): m/z = 418 [M+H]⁺.

Ejemplo 116A

1-[(4-Cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(4-trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxamina [mezcla racémica de isómeros cis]

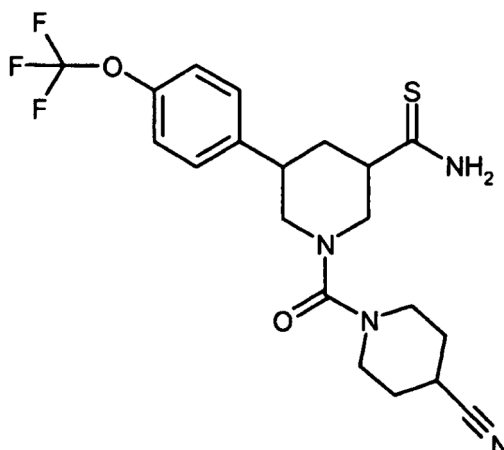


- 10 A una solución de 3,0 g (4,4 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 108A) en 79 ml de diclorometano se añadieron 1,56 g (13,12 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó durante 3 h a reflujo. Para la elaboración se retiró el diclorometano al vacío, al residuo se añadió de nuevo diclorometano y se concentró. El residuo se dispuso en 28 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a 0 °C. A
15 continuación, se añadieron 6,24 ml (43,72 mmol) de una solución de amoníaco 7 M en metanol. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 h. Para la elaboración, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Rendimiento: 2,92 g (99 % del teórico, 70 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,02 min; EM (ESIpos): m/z = 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 117A

1-[(4-Cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carbotioamida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

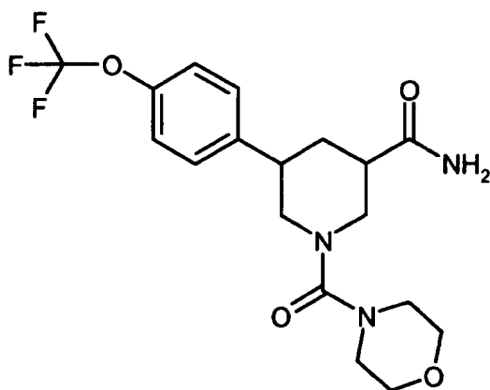


Se hicieron reaccionar 1,50 g (3,53 mmol) del compuesto del Ejemplo 116A y 786 mg (1,94 mmol) de reactivo de Lawesson según el procedimiento general 10A. Rendimiento: 1,34 mg (39 % del teórico, 45 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 1,04 min y 1,05 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 118A**

1-(Morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-carboxamida

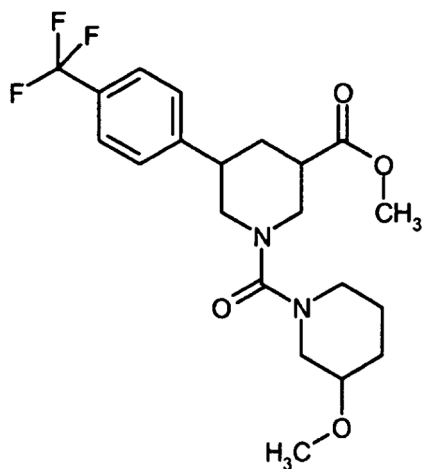


A una solución de 3,0 g (4,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A en 58 ml de diclorometano se añadieron 6,34 g (119,0 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo. Para la elaboración se retiró el diclorometano al vacío, al residuo se añadió de nuevo diclorometano y se concentró. El residuo se dispuso en 58 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron 3,02 ml (21,1 mmol) de una solución de amoníaco 7 M en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 0 °C y 3 días a TA. Para la elaboración se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se recogió en éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Rendimiento: 820 mg (92 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,03 min; EM (ESIpos): m/z = 402 [M+H]⁺.

Ejemplo 119A

1-[(4-Metoxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

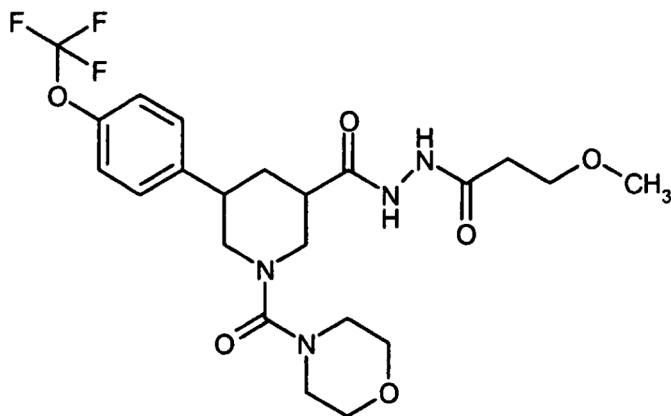


Se hicieron reaccionar 4,00 g (8,84 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo y 3,35 g (22,1 mmol) de clorhidrato de 3-metoxipiperidina según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 2,90 g (57 % del teórico, 74 % de pureza).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,31 min y 1,34 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 120A

N'-(3-Metoxipropanoil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-carbohidrazida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

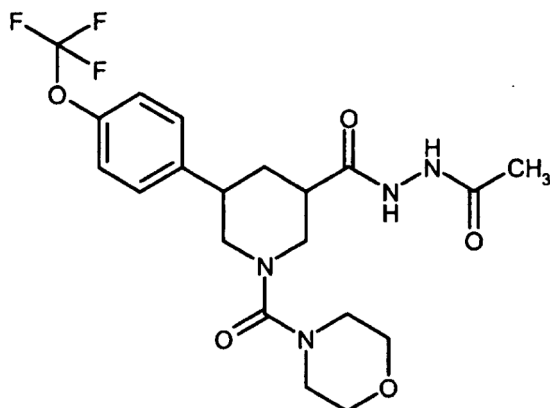


- 10 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A y 58 mg (0,50 mmol) de 3-metoxipropanohidrazida según el procedimiento general 11A. Rendimiento: 93 mg (75 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 121A

- 15 N'-Acetil-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carbohidrazida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

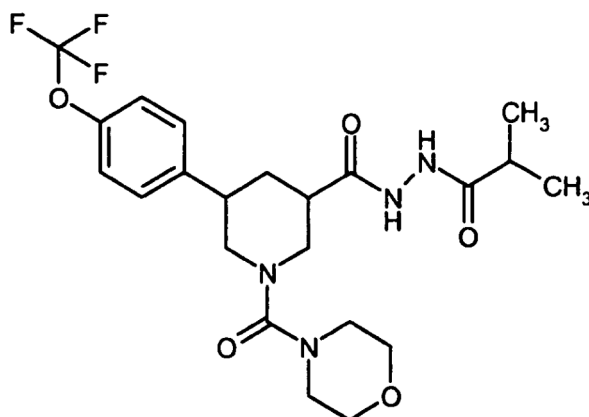


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A y 37 mg (0,50 mmol) de acetohidrazida según el procedimiento general 11A. Rendimiento: 106 mg (93 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 459 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 122A**

N'-(2-Metilpropanoil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carbohidrazida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

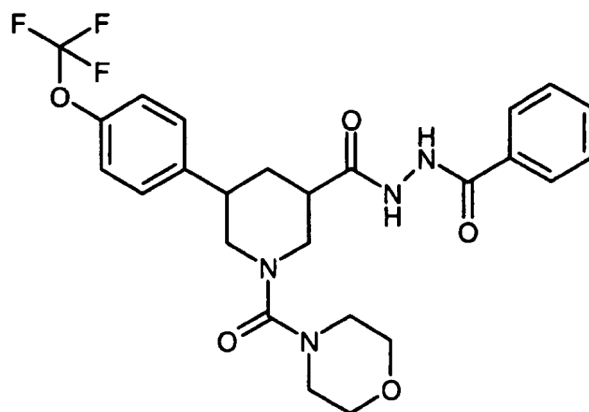


10 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A y 51 mg (0,50 mmol) de 2-metilpropanohidrazida según el procedimiento general 11A. Rendimiento: 80 mg (66 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 487 [M+H]⁺.

Ejemplo 123A

1-(Morfolin-4-ilcarbonyl)-N'-(fenilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-carbohidrazida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

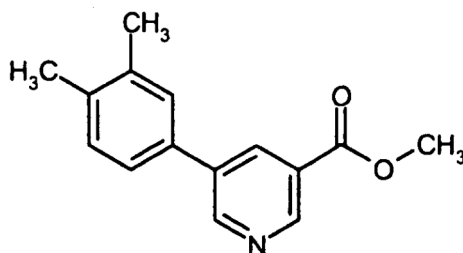


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A y 65 mg (0,50 mmol) de bencenocarbohidrazida según el procedimiento general 11A.

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,12 min; EM (ESIpos): m/z = 521 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 124A**

Éster metílico del ácido 5-(3,4-dimetilfenil)piridin-3-carboxílico



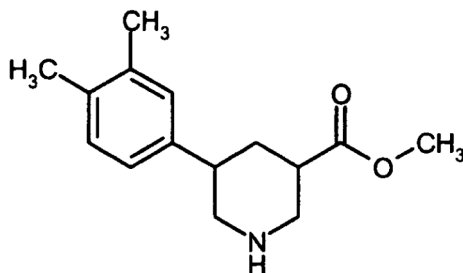
Según el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 11,0 g (50,1 mmol) del éster metílico del ácido 5-bromonicotínico con 7,7 g (50,1 mmol) de ácido dimetilfenilborónico. Rendimiento: 4,0 g (31 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,05 min; EM (ESIpos): m/z = 242 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,10 (d, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 125A

Éster metílico del ácido 5-(3,4-dimetilfenil)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



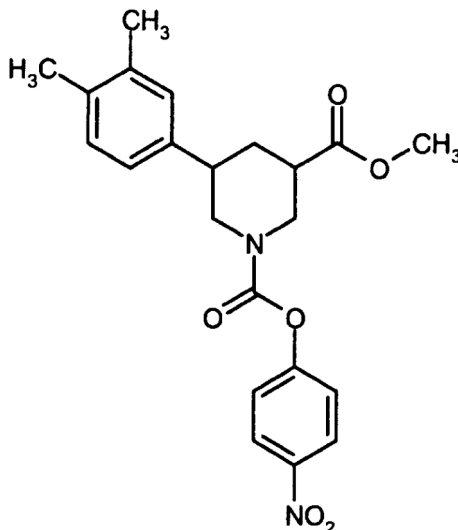
15

Se hicieron reaccionar 9,1 g (37,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 124A según el procedimiento general 2A. Rendimiento: 5,5 g (58 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 1,39 min y 1,43 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 247 [M+H]⁺.

Ejemplo 126A

1-(4-Nitrofenil)-5-(3,4-dimetilfenil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

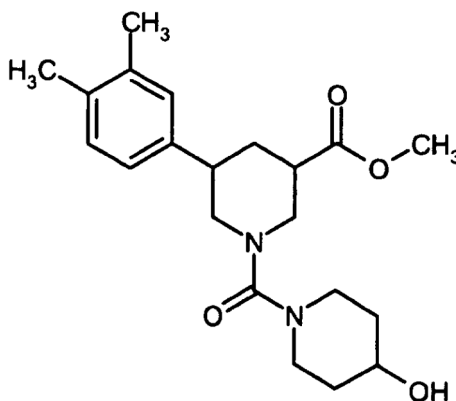


- 5 Se dispusieron 4,0 g (1,62 mmol) del compuesto del Ejemplo 125A en 80 ml de diclorometano, se enfriaron a 0 °C y se añadieron 4,5 ml (3,3 g, 32,3 mmol) de trietilamina y 3,3 g (16,2 mmol) de éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico. Se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción a TA. Se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se añadió metanol al residuo, se filtró, se concentró de nuevo al vacío y se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 4,0 g (53 % d. t., 89 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,49 min; EM (ESIpos): m/z = 413 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 127A**

Éster metílico del ácido 5-(3,4-dimetilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

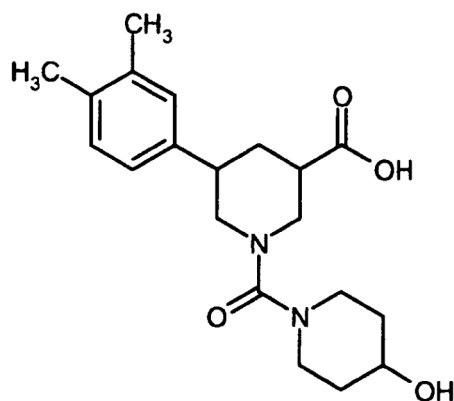


- 15 Se dispusieron 1,5 g (3,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 126A, 1,1 g (10,9 mmol) del 4-hidroxipiperidina y 0,5 g (3,6 mmol) de carbonato de potasio en 35 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 15 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 0,9 g (56 % d. t., 82 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,68 min y 1,74 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 375 [M+H]⁺.

Ejemplo 128A

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



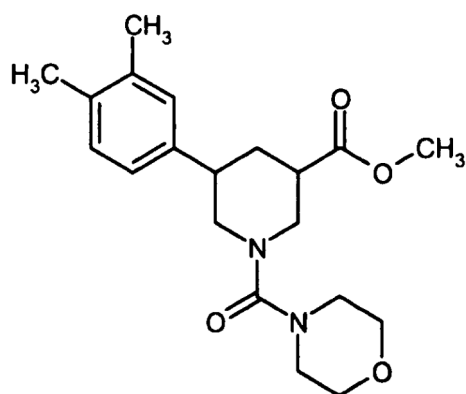
Se hicieron reaccionar 0,9 g (2,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 127A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 0,9 g (92 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 1,82 min; EM (ESIpos): m/z = 361 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,42 (s ancho, COOH), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 4,66 (d, OH), 3,79 (d ancho, 1H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,50-3,37 (m, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,76-2,62 (m, 3H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (d ancho, 1H), 1,73-1,64 (m, 3H), 1,36-1,26 (m, 2H).

Ejemplo 129A

- 10 Éster metílico del ácido 5-(3,4-dimetilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

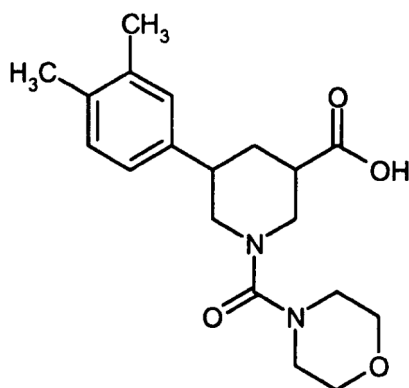


Se hicieron reaccionar 1,5 g (6,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 125A según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 0,6 g (28 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,17 min; EM (ESIpos): m/z = 361 [M+H]⁺.

- 15 **Ejemplo 130A**

Ácido 5-(3,4-dimetilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



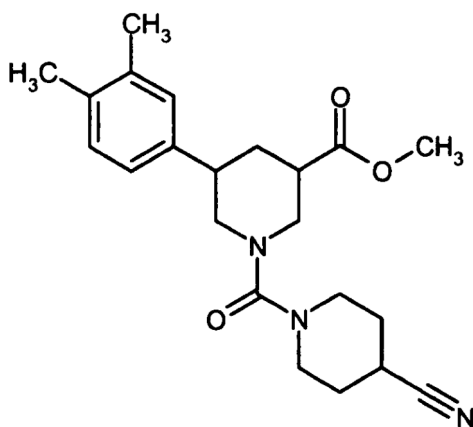
Se hicieron reaccionar 1,6 g (4,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 129A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 1,6 g (99 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,05 min; EM (ESIpos): m/z = 347 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,44 (s ancho, COOH), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 3,84 (d ancho, 1H), 3,56-3,54 (m, 5H), 3,15-3,13 (m, 4H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (d ancho, 1H), 1,69 (c, 1H).

Ejemplo 131A

- 10 Éster metílico del ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonyl]-5-[3,4-dimetilfenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

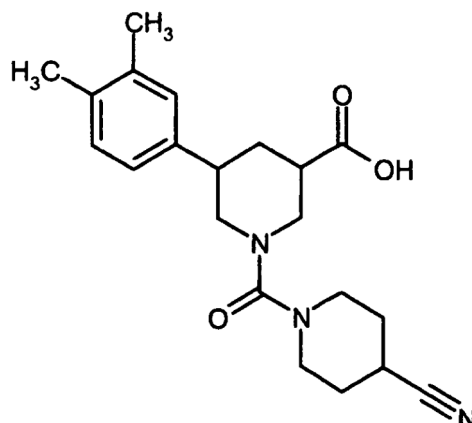


- 15 Se dispusieron 2,0 g (4,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 126A, 1,4 g (12,8 mmol) de piperidin-4-carbonitrilo y 0,6 g (4,3 mmol) de carbonato de potasio en 41 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 15 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 0,5 g (32 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,23 min y 1,26 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 384 [M+H]⁺.

Ejemplo 132A

Ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonyl]-5-(3,4-dimetilfenil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

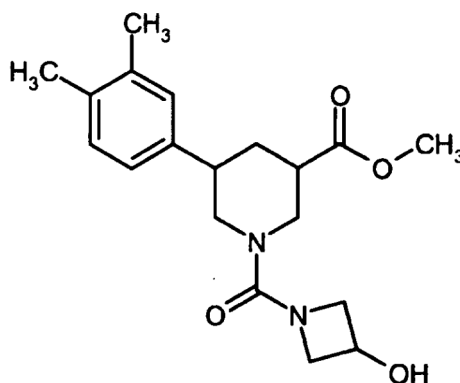


Se hicieron reaccionar 1,2 g (3,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 131A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 1,1 g (92 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,12 min; EM (ESIpos): m/z = 370 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 133A**

Éster metílico del ácido 5-(3,4-dimetilfenil)-1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonyl]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

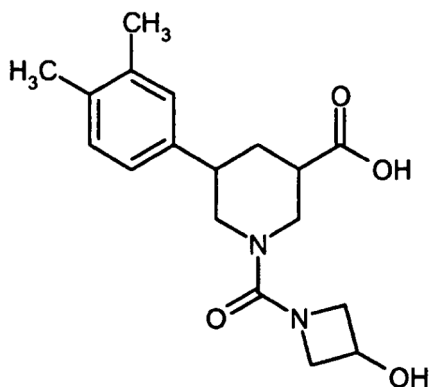


- 10 Se dispusieron 2,0 g (4,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 126A, 1,4 g (12,8 mmol) de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina y 3,5 g (25,6 mmol) de carbonato de potasio en 41 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 15 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 0,9 g (54 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,94 min y 1,99 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 347 [M+H]⁺.

Ejemplo 134A

- 15 Ácido 5-(3,4-dimetilfenil)-1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonyl]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



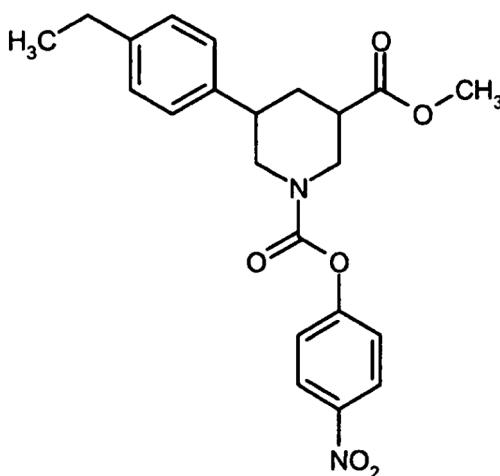
Se hicieron reaccionar 1,0 g (2,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 133A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 0,8 g (84 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,40 min; EM (ESIpos): m/z = 333 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,44 (s ancho, COOH), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 5,55 (d, OH), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 3H), 3,67-3,56 (m, 3H), 2,73 (c, 2H), 2,61-2,43 (m, 2H, parcialmente debajo de la señal de DMSO), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (d ancho, 1H), 1,71 (c, 1H).

Ejemplo 135A

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



10

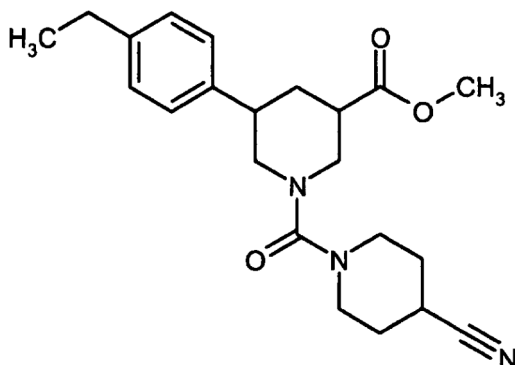
Se dispusieron 3,0 g (12,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A en 30 ml de diclorometano, se enfrió a 0 °C y se añadieron 3,4 ml (2,4 g, 12,1 mmol) de trietilamina y 2,4 g (12,1 mmol) de éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante 16 h a TA. Se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano → diclorometano/metanol 100:2). Rendimiento: 4,7 g (83 % del teórico, 89 % de pureza).

15

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

Ejemplo 136A

Éster metílico del ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

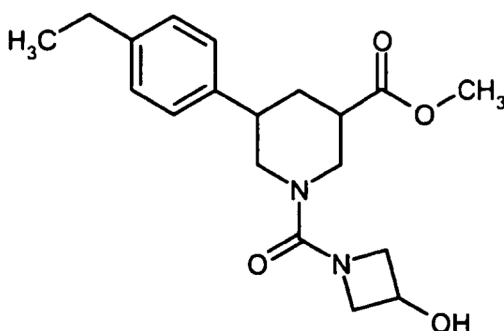


Se dispusieron 3,1 g (7,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 135A, 2,5 g (22,4 mmol) de piperidin-4-carbonitrilo y 2,1 g (15,0 mmol) de carbonato de potasio en 56 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 30 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). La mezcla de reacción se recogió en éster metílico del ácido acético, se lavó varias veces con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:1). Rendimiento: 2,4 g (73 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 4,42 min y 4,4.9 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 384 [M+H]⁺.

Ejemplo 137A

Éster metílico del ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonyl]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

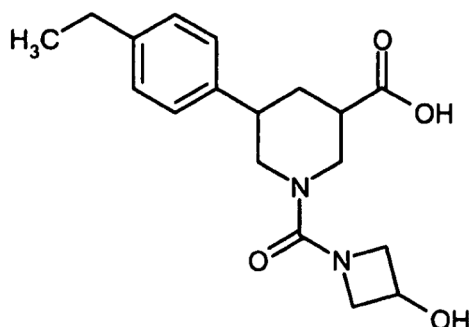


Se dispusieron 0,3 g (0,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 135A, 0,2 g (12,8 mmol) de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina y 0,2 g (1,4 mmol) de carbonato de potasio en 6 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 30 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 21 mg (8 % del teórico).

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

Ejemplo 138A

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



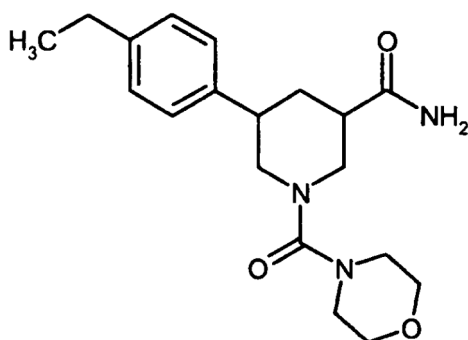
Se hicieron reaccionar 300 mg (0,83 mmol) del compuesto del Ejemplo 137A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 250 mg (90 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,44 min; EM (ESIpos): m/z = 333 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,42 (s ancho, COOH), 7,18-7,13 (m, 4H), 5,54 (s ancho, OH), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 3H), 3,68-3,62 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,48-2,42 (m, 1 H), 2,08 (d ancho, 1H), 1,71 (c, 1H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 139A

5-(4-Etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-carboxamida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



10

A una solución de 4,80 g (13,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A en 180 ml de diclorometano se añadieron 4,77 g (40,15 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó durante 2 h a reflujo. Para la elaboración se retiró el diclorometano al vacío, al residuo se añadió de nuevo diclorometano y se concentró. El residuo se dispuso en 55 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron 17 ml (133,4 mmol) de una solución de amoníaco 7 M en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y durante la noche a TA. Para la elaboración, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Rendimiento: 3,74 g (82 % del teórico).

15

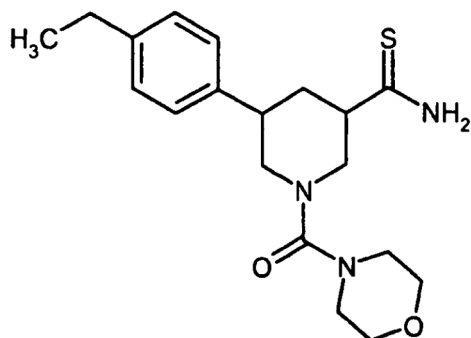
CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,89 min; EM (ESIpos): m/z = 346 [M+H]⁺.

20

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,39 (s ancho, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,89 (s ancho, 1H), 3,70 (d ancho, 1H), 3,60-3,52 (5H), 3,20-3,09 (m, 4H), 2,83-2,64 (m, 3H), 2,57 (c, 2H), 2,44 (tt, 1H), 1,98 (d ancho, 1H), 1,73 (c, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 140A

5-(4-Etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-carboxamida [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

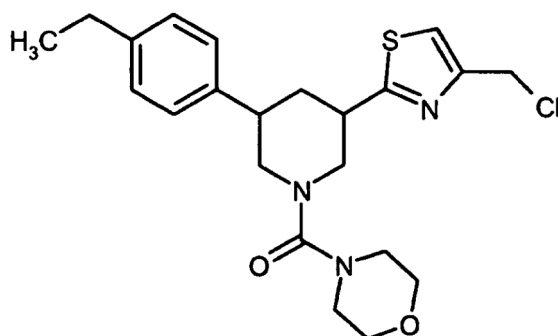


Se hicieron reaccionar 910 g (2,63 mmol) de éster 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-carboxamida (Ejemplo 39A) y 586 mg (1,45 mmol) de reactivo de Lawesson según el procedimiento general 10A. Rendimiento: 849 mg (89 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,73 min; EM (ESIpos): m/z = 362 [M+H]⁺.

Ejemplo 141A

4-({3-[4-(Clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonyl)morfolina [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

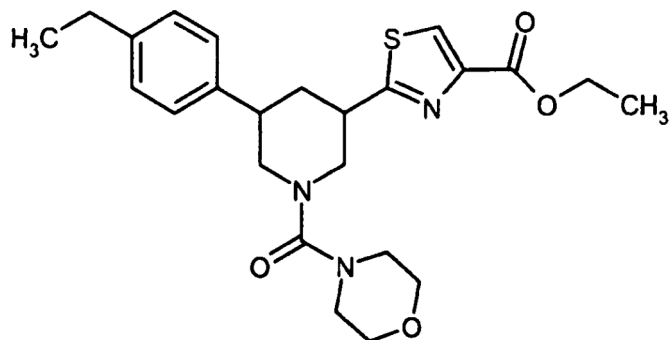


- 10 Se hicieron reaccionar 860 mg (2,38 mmol) de 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 140A) y 362 mg (2,85 mmol) de dicloroacetona. Rendimiento: 498 mg (43 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,36 min y 2,44 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 434 [M+H]⁺.

Ejemplo 142A

- 15 Éster etílico del ácido etil-2-[5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

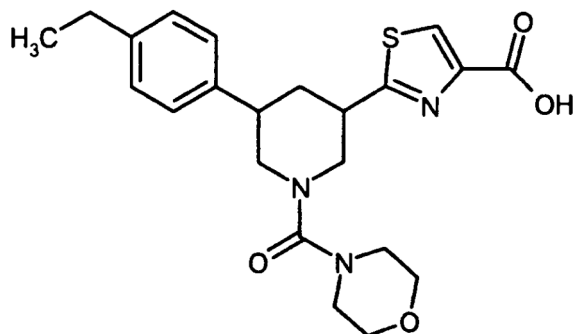


Se hicieron reaccionar 850 mg del compuesto del Ejemplo 140A y 550 mg (2,82 mmol) de 3-bromo-oxopropanoato de etilo según el procedimiento general 3. Rendimiento: 150 mg (12 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,33 min; EM (ESIpos): m/z = 458 [M+H]⁺.

Ejemplo 143A

Ácido 2-[5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



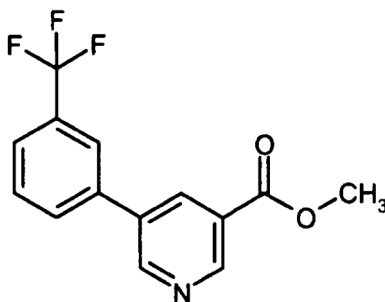
5

Se hicieron reaccionar 650 mg (1,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 142A según el procedimiento general 4A. Rendimiento: 590 mg (97 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,67 min y 1,76 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 430 [M+H]⁺.

Ejemplo 144A

10 Éster metílico del ácido 5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxílico



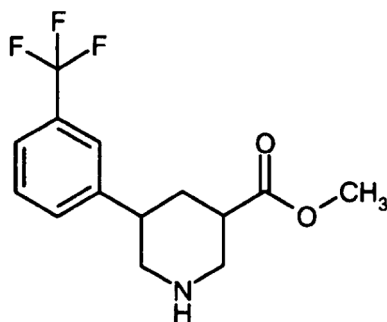
Se hicieron reaccionar 10,0 g (46,3 mmol) de éster metílico del ácido 5-bromonicotínico con 10,6 g (55,5 mmol) de ácido 3-trifluorometilfenilborónico según el procedimiento general 1A. Rendimiento: 11,9 g (91 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,25 min; EM (ESIpos): m/z = 282 [M+H]⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,22 (d, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,16-8,12 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 145A

Éster metílico del ácido 5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

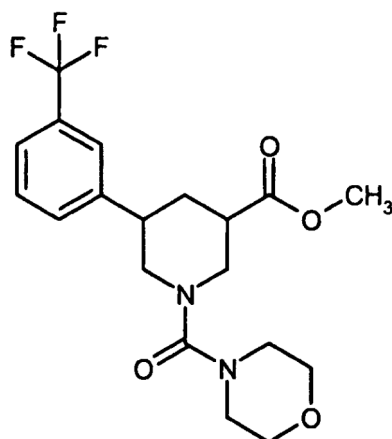


Se hicieron reaccionar 11,0 g (39,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 144A según el procedimiento general 2A. Rendimiento: 9,3 g (79 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,83 min y 0,85 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 247 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 146A**

Éster metílico del ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

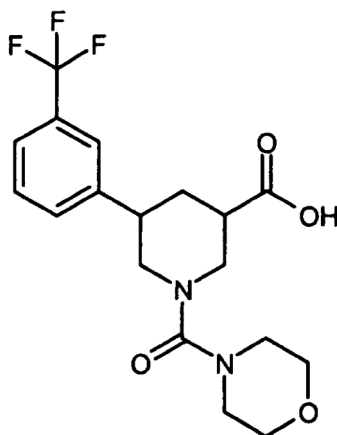


10 Se hicieron reaccionar 7,0 g (24,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 145A según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 9,8 g (94 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,24 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H]⁺.

Ejemplo 147A

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



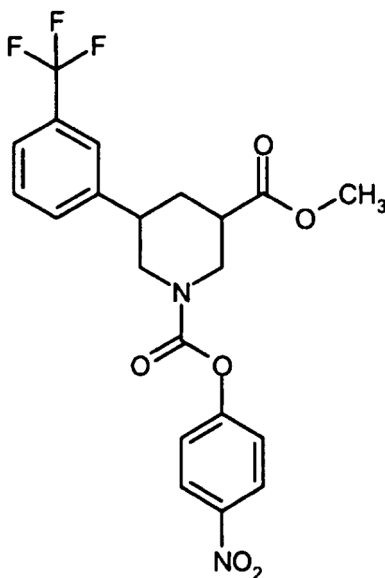
Se hicieron reaccionar 9,8 g (24,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 146A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 8,7 g (92 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,06 min; EM (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,48 (s ancho, COOH), 7,67-7,55 (m, 4H), 3,83 (d ancho, 1H), 3,61-3,54 (m, 5H), 3,17-3,11 (m, 4H), 2,91-2,82 (m, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,14 (d ancho, 1H), 1,79 (c, 1H).

Ejemplo 148A

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



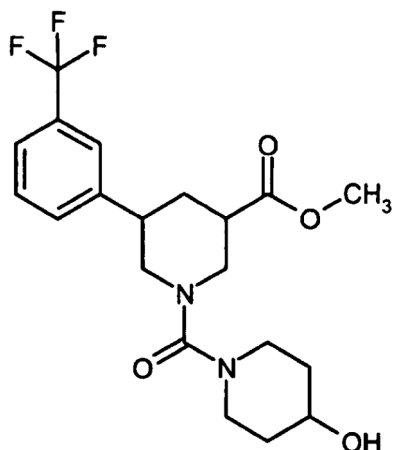
10

Se dispusieron 5,0 g (1,62 mmol) del compuesto del Ejemplo 145A en 80 ml de diclorometano, se enfriaron a 0 °C y se añadieron 4,5 ml (3,3 g, 32,5 mmol) de trietilamina y 3,3 g (16,2 mmol) de éster 5-nitrofenílico del ácido clorofórmico. Se deja calentar lentamente la mezcla de reacción a TA. Se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. Rendimiento: 6,4 g (78 % del teórico, 89 % de pureza).

- 15 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,44 min y 1,46 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 453 [M+H]⁺.

Ejemplo 149A

Éster metílico del ácido 1-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

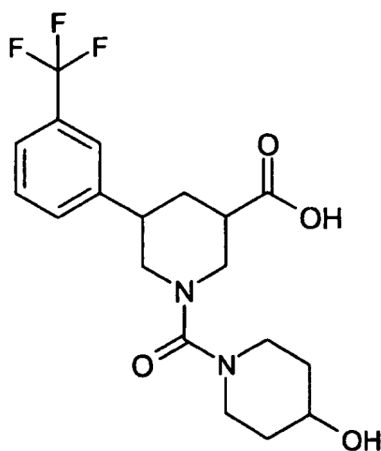


- 5 Se dispusieron 2,2 g (4,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 148A, 1,3 g (13,0 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 0,6 g (4,3 mmol) de carbonato de potasio en 42 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 15 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 1,0 g (57 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,70 min y 1,76 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 150A

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



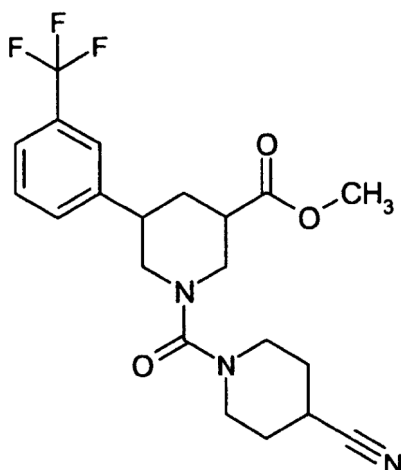
- 10 Se hicieron reaccionar 1,0 g (2,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 149A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 0,7 g (58 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 12,40 (s ancho, COOH), 7,64-7,55 (m, 4H), 3,79 (d ancho, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,52 (d ancho, 1H), 3,46-3,43 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 5H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,13 (d ancho, 1H), 1,78 (c, 1H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 2H).

Ejemplo 151A

Éster metílico del ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

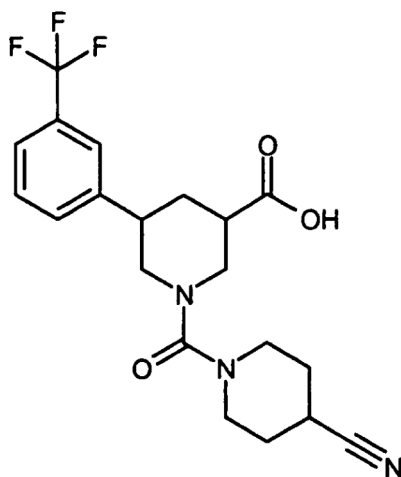


5 Se dispusieron 2,5 g (4,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 148A, 1,6 g (14,8 mmol) de piperidin-4-carbonitrilo y 0,7 g (4,9 mmol) de carbonato de potasio en 47 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 15 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). La mezcla de reacción se recogió en éster etílico del ácido acético y se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100: 5). El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,22 min y 2,28 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 424 [M+H]⁺.

Ejemplo 152A

10 Ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



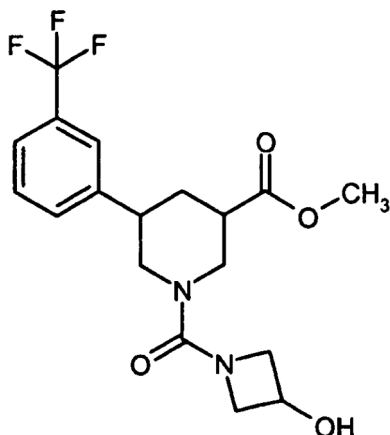
Se hicieron reaccionar 2,9 g (5,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 151A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 1,5 g (64 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,12 min; EM (ESIpos): m/z = 410 [M+H]⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 12,48 (s ancho, COOH), 7,66 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 3,79 (d ancho, 1H), 3,54 (d ancho, 1H), 3,36-3,32 (m, 3H), 3,07-3,02 (m, 3H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,14 (d ancho, 1H), 1,88-1,76 (m, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 153A

20 Éster metílico del ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

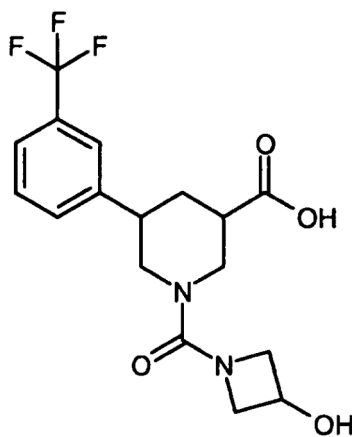


5 Se dispusieron 2,5 g (4,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 148A, 1,6 g (14,8 mmol) de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina y 1,4 g (9,8 mmol) de carbonato de potasio en 47 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 15 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 0,4 g (21 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 1,93 min y 1,98 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

Ejemplo 154A

Éster metílico del ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]



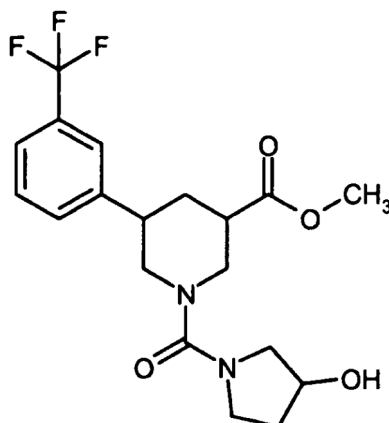
10 Se hicieron reaccionar 400 mg (1,01 mmol) del compuesto del Ejemplo 153A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 340 mg (89 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 373 [M+H]⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,49 (s ancho, COOH), 7,66-7,55 (m, 4H), 5,56 (s ancho, OH), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,05 (c, 2H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,69-3,58 (m, 3H), 2,91-2,79 (m, 3H), 2,12 (d ancho, 1H), 1,85 (c, 1H).

Ejemplo 155A

Éster metílico del ácido 1-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla de diastereómeros]

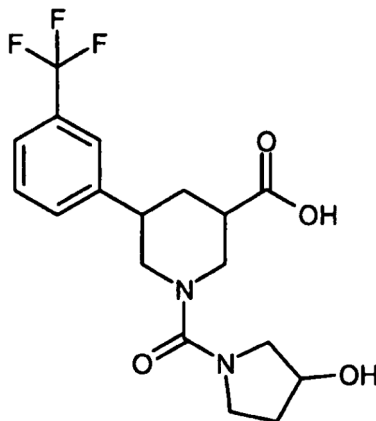


- 5 Se dispusieron 5,0 g (9,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 148A, 2,7 g (29,5 mmol) de 3-pirrolidinol y 1,4 g (9,8 mmol) de carbonato de potasio en 95 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 15 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:1 → 100:5). Rendimiento: 3,6 g (83 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,96 min y 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H]⁺.

Ejemplo 156A

- 10 Ácido 1-[(3-Hidroxipirrolidin-1-il)carbonyl]-5-[3-(4-trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla de diastereómeros, isómero cis]

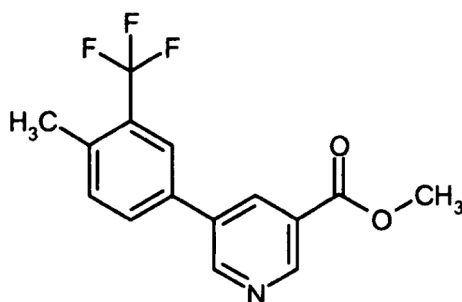


Se hicieron reaccionar 1,3 g (1,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 155A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 0,6 g (91 % del teórico).

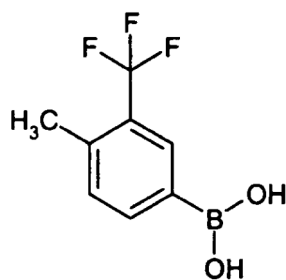
- 15 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

Ejemplo 157A

Éster metílico del ácido 5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxílico

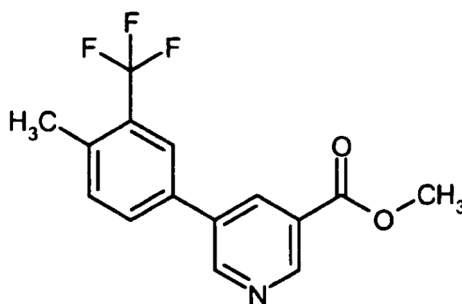


Etapa a): Ácido [4-metil-3-(trifluorometil)fenil]borónico



- 5 Se dispusieron 9,2 ml (1,5 g, 23,0 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano a -78 °C en 30 ml de THF. Se disolvieron 5,0 g (20,9 mmol) de 4-metil-3-(trifluorometil)-bromobenceno en 15 ml de THF y se añadieron lentamente gota a gota. A continuación, se añadieron gota a gota 3,3 g (31,4 mmol) de ácido trimetilborónico. Se agitó durante 2 h a -78 °C antes de añadir 11 ml de ácido clorhídrico 2 N. Se dejó calentar a TA y se retiró la fase orgánica. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cristalizó en n-heptano. Rendimiento: 2,6 g (60 % del teórico). CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,91 min; EM (ESIpos): m/z = 204 [M+H]⁺.

- 10 Etapa b): Éster metílico del ácido 5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carboxílico



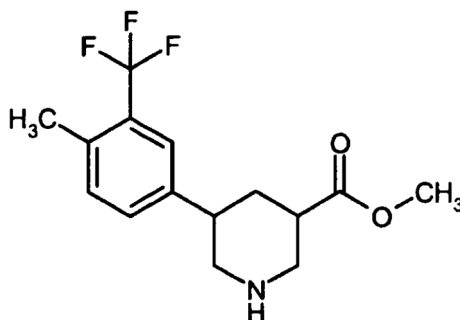
Según el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 2,2 g (10,3 mmol) del éster metílico del ácido 5-bromonicotínico con 2,5 g (12,4 mmol) de ácido [4-metil-3-(trifluorometil)fenil]borónico. Rendimiento: 2,6 g (86 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,18 min; EM (ESIpos): m/z = 296 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,20 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 158A

- 20 Éster metílico del ácido 5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

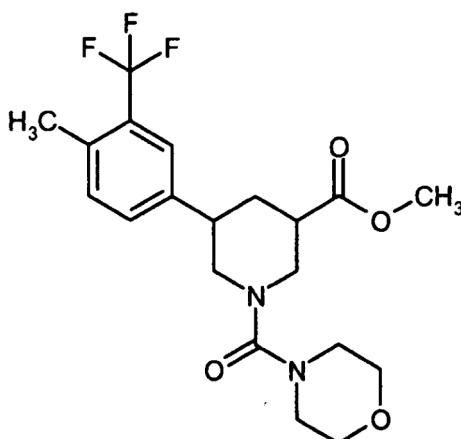


Se hicieron reaccionar 1,0 g (3,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 157A según el procedimiento general 12A. Rendimiento: 0,7 g (70 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,76 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 302 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 159A**

Éster metílico del ácido 5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

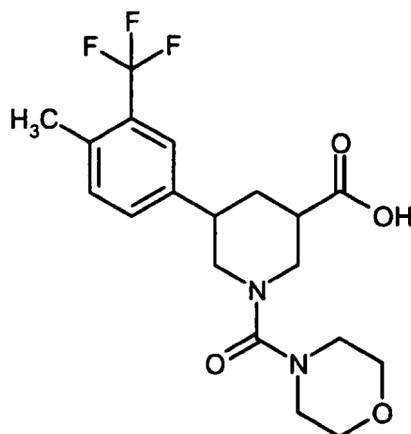


10 Se hicieron reaccionar 920 mg (3,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 158A según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 674 mg (53 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,26 min y 1,29 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 160A

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



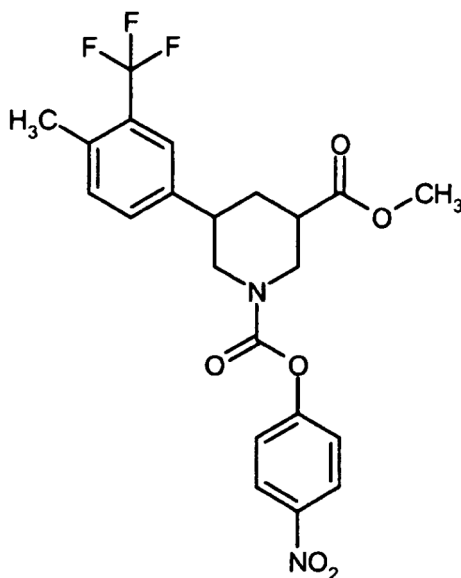
Se hicieron reaccionar 354 mg (0,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 159A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 279 mg (78 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,14 min; EM (ESIpos): m/z = 401 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,47 (s ancho, COOH), 7,57 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,83 (d ancho, 1H), 3,56-3,53 (m, 5H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,87-2,80 (m, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,12 (d ancho, 1H), 1,76 (c, 1H).

Ejemplo 161A

- 10 1-(4-Nitrofenil)-5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

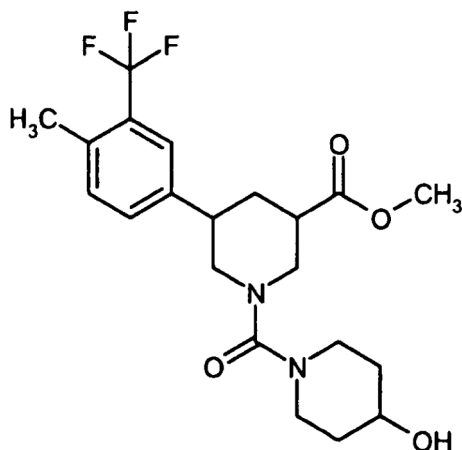


- 15 Se dispusieron 915 mg (3,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 158A en 10 ml de diclorometano, se enfriaron a 0 °C y se añadieron 0,85 ml (615 mg, 6,07 mmol) de trietilamina y 612 mg (3,04 mmol) de éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico. Se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción a TA. Se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Se añadió metanol al residuo, se filtró, se concentró de nuevo al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:1). Rendimiento: 921 mg (63 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,52 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 162A

Éster metílico del ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

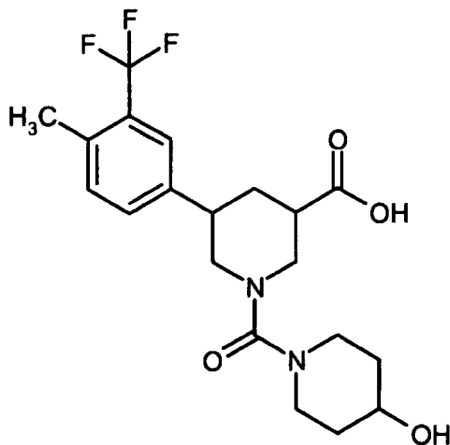


- 5 Se dispusieron 332 mg (0,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 161A, 203 mg (2,01 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 92 mg (0,67 mmol) de carbonato de potasio en 6 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 30 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 201 mg (70 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 1,03 min y 1,06 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 163A**

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

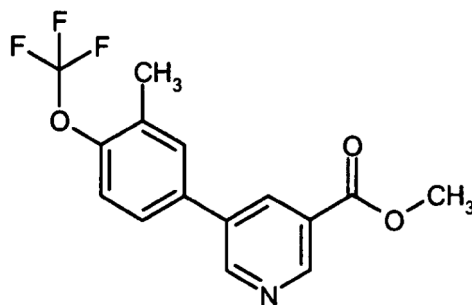


Se hicieron reaccionar 775 mg (1,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 162A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 727 mg (97 % del teórico).

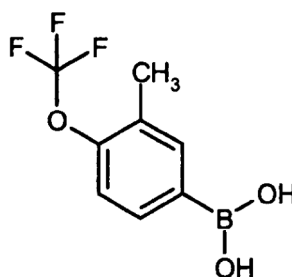
- 15 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 164A

Éster metílico del ácido 5-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico



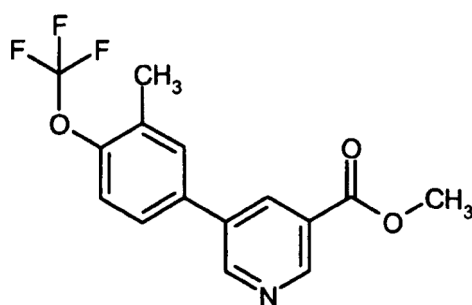
Etapa a): Ácido [3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico



5 Se dispusieron 8,5 ml (1,4 g, 21,1 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano a -78 °C en 30 ml de THF. Se disolvieron 4,9 g (19,2 mmol) de 4-bromo-2-metil-(trifluorometoxi)benceno en 15 ml de THF y se añadieron lentamente gota a gota. A continuación, se añadieron gota a gota 3,0 g (28,8 mmol) de ácido trimetilborónico. Se agitó durante 2 h a -78 °C antes de añadir 11 ml de ácido clorhídrico 2 N. Se dejó calentar a TA y se retiró la fase orgánica. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cristalizó en h-heptano. Rendimiento: 3,3 g (78 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 221 [M+H]⁺.

Etapa b): Éster metílico del ácido 5-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-carboxílico



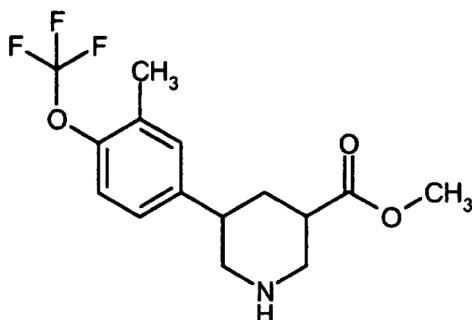
15 Se hicieron reaccionar 2,7 g (12,5 mmol) de éster metílico del ácido 5-bromonicotínico con 3,3 g (15,0 mmol) de ácido [3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico según el procedimiento general 1A. Rendimiento: 3,1 g (80 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 312 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,16 (d, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 165A

20 Éster metílico del ácido 5-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

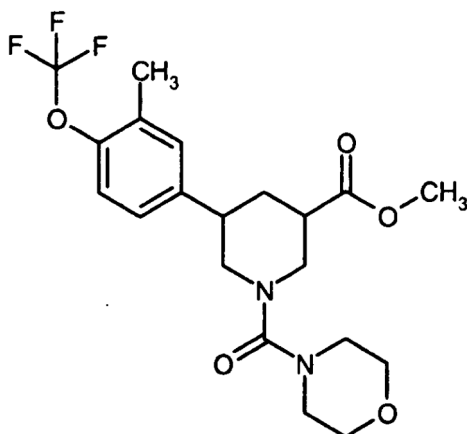


Se hicieron reaccionar 1,0 g (3,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 164A según el procedimiento general 12A. Rendimiento: 841 mg (78 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,90 min y 0,94 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 318 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 166A**

Éster metílico del ácido 5-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis/trans]

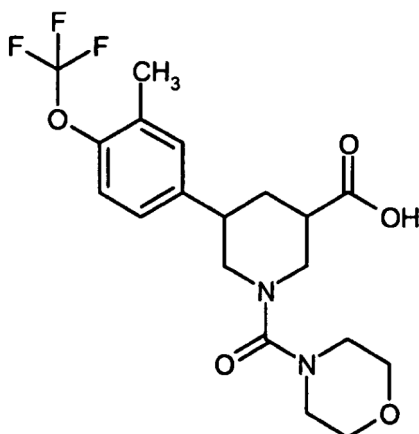


10 Se hicieron reaccionar 1,2 g (3,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 165A según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 1,3 g (82 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 2,06 min y 2,13 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 431 [M+H]⁺.

Ejemplo 167A

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



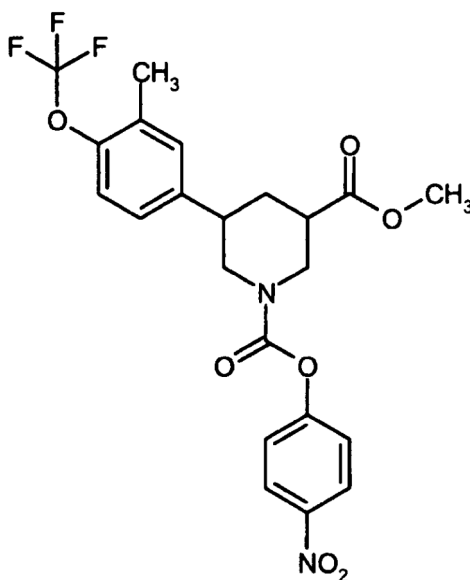
Se hicieron reaccionar 1,28 g (2,97 mmol) del compuesto del Ejemplo 166A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 1,15 g (93 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 417 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,46 (s ancho, COOH), 7,32 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 3,84 (d ancho, 1H), 3,60-3,51 (m, 5H), 3,17-3,15 (m, 4H), 2,85-2,74 (m, 3H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,12 (d ancho, 1H), 1,72 (c, 1H).

Ejemplo 168A

- 10 1-(4-Nitrofenil)-5-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

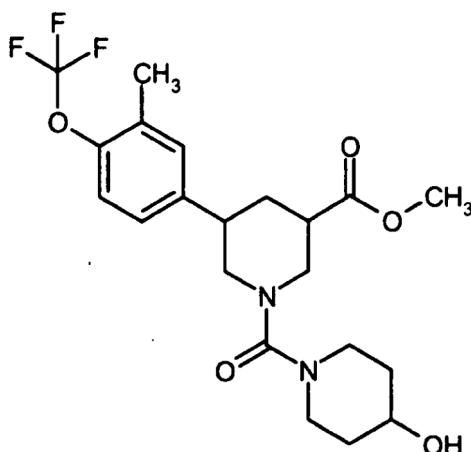


- 15 Se dispusieron 1,15 g (3,62 mmol) del compuestos del Ejemplo 165A en 10 ml de diclorometano, se enfrió a 0 °C y se añadieron 1,01 ml (734 mg, 7,25 mmol) de trietilamina y 731 mg (3,62 mmol) de éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante 16 h a TA. Se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 1,62 g (93 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,53 min y 1,55 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 169A

Éster metílico del ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

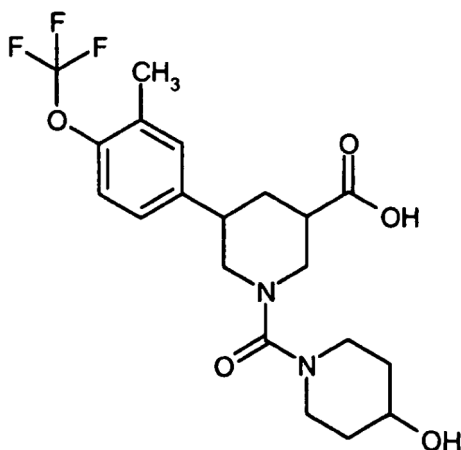


- 5 Se dispusieron 800 mg (1,66 mmol) del compuesto del Ejemplo 168A, 503 mg (5 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 229 mg (1,66 mmol) de carbonato de potasio en 18 ml de N,N-dimetilformamida y se hicieron reaccionar durante 15 min a 150 °C en un microondas monomodo (Emrys Optimizer). El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa. Rendimiento: 490 mg (67 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,88 min y 1,95 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 445 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 170A**

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



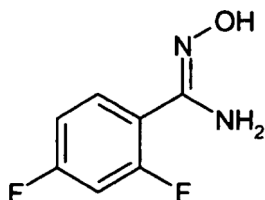
- 15 Se hicieron reaccionar 950 mg (2,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 169A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 933 mg (99 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 431 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,40 (s ancho, COOH), 7,32 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 4,66 (s ancho, OH), 3,79 (d ancho, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,51 (d ancho, 1H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,80-2,75 (m, 3H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (d ancho, 1H), 1,73-1,70 (m, 3H), 1,33-1,23 (m, 2H).

Ejemplo 171A

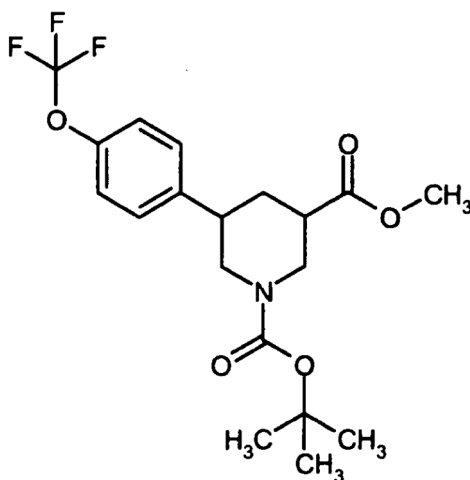
2,4-Difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida



- 5 Se hizo reaccionar 1,00 g (7,19 mmol) de 2,4-difluorobencenocarbonitrilo según el procedimiento general 5A. Rendimiento: 1,23 g (99 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,24 min; EM (ESIpos): m/z = 173 [M+H]⁺.RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,64 (s, 1H), 7,54 (ddd, 1H), 7,28 (ddd, 1H), 7,10 (ddd, 1H), 5,83 (s ancho, 2H).**Ejemplo 172A**

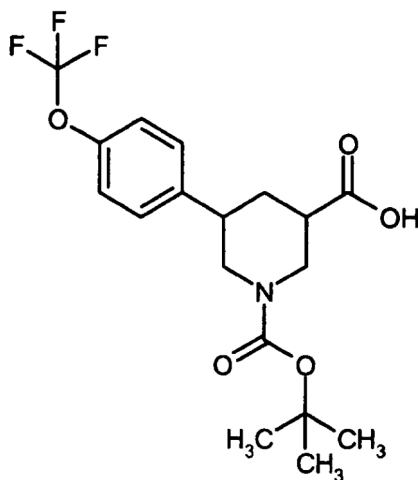
- 10 3-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



- 15 Se dispusieron 1,0 g (3,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A y 0,47 ml (0,34 g, 3,40 mmol) de trietilamina en 50 ml de diclorometano y se añadieron a TA 0,78 ml (0,74 g, 3,40 mmol) de dicarboxilato de di-terc-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 50:1 → 20:1). Rendimiento: 1,32 g (78 % del teórico, 81 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,66 min y 2,72 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 404 [M+H]⁺.**Ejemplo 173A**

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

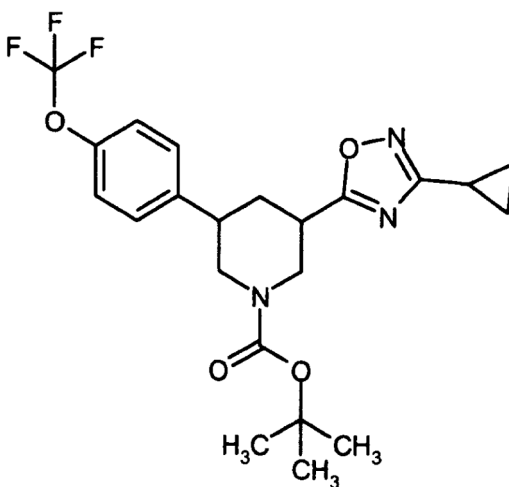


Se hicieron reaccionar 1,3 g (3,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 172A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 1,31 g (87 % del teórico, 85 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,46 min; EM (ESIpos): m/z = 390 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 174A**

3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [isómero cis racémico]

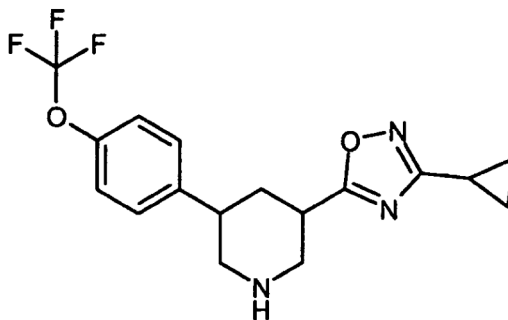


10 Se hizo reaccionar 1,00 g (2,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 173A con 386 mg (3,86 mmol) del compuesto del **Ejemplo 78A** según el procedimiento general 2. Rendimiento: 185 mg (16 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,94 min; EM (ESIpos): m/z = 454 [M+H]⁺.

Ejemplo 175A

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

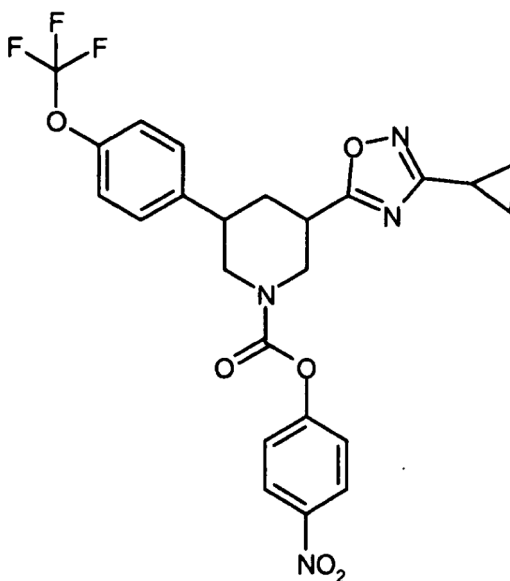


Se dispusieron 185 mg (0,41 mmol) del compuesto del Ejemplo 174A en 25 ml de diclorometano y se hizo reaccionar a TA con 0,32 ml (466 mg, 4,08 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se recogió en éster etílico del ácido acético, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 126 mg (87 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 354 [M+H]⁺.

Ejemplo 176A

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

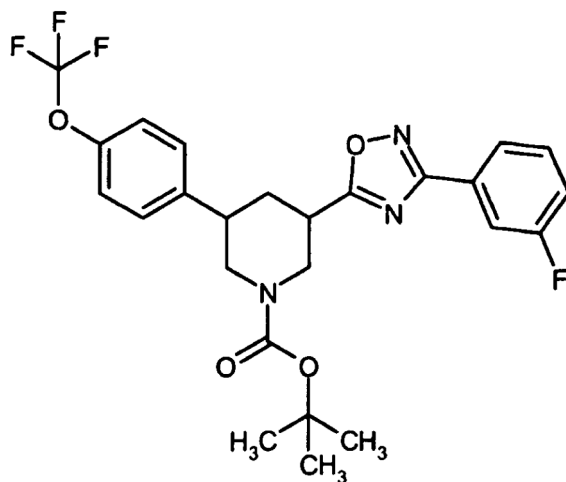


Se hicieron reaccionar 704 mg (1,99 mmol) del compuesto del Ejemplo 175A de forma análoga a las indicaciones del Ejemplo 126A. Rendimiento: 879 mg (85 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,57 min; EM (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺.

Ejemplo 177A

3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [isómero cis racémico]

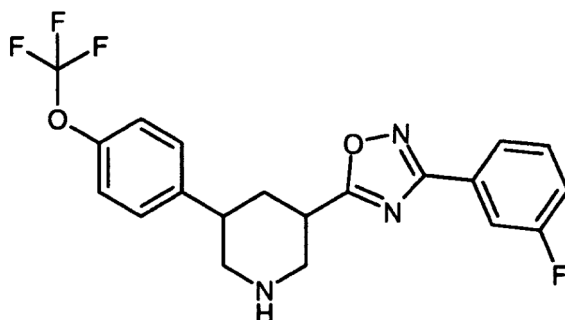


Se hicieron reaccionar 1,03 g (2,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A según el procedimiento general 2. Rendimiento: 463 mg (31 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,76 min; EM (ESIpos): m/z = 508 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 178A**

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

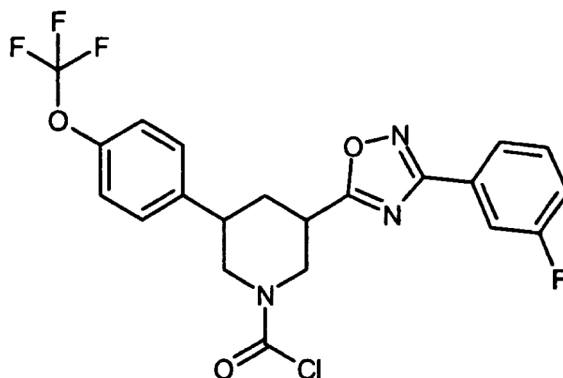


10 Se dispusieron 425 mg (0,84 mmol) del compuesto del Ejemplo 177A en 55 ml de diclorometano y se hicieron reaccionar a TA con 0,65 ml (955 mg, 8,37 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se recogió en éster etílico del ácido acético, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 340 mg (80 % del teórico, 80 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,75 min; EM (ESIpos): m/z = 408 [M+H]⁺.

Ejemplo 179A

15 Cloruro de 3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-carbonilo [isómero cis racémico]

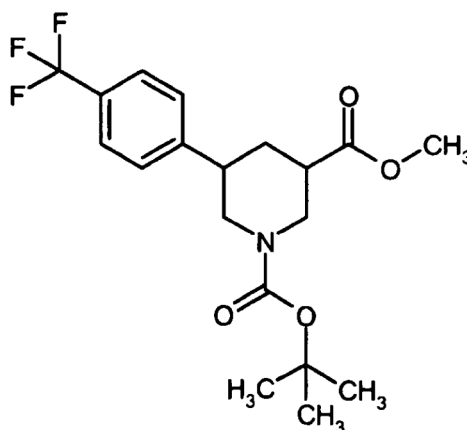


5 Se dispusieron 1,00 g (2,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 178A y 0,34 ml (248 mg, 2,46 mmol) de trietilamina a 0 °C en 167 ml de diclorometano. Se añadieron gota a gota 0,12 ml (242 mg, 1,23 mmol) de cloroformiato de triclorometilo (difosgeno). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, se lavó rápidamente con un poco de agua helada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice. Rendimiento: 944 mg (68 % del teórico, 83 % de pureza).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,51 min; EM (ESIpos): m/z = 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 180A

3-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

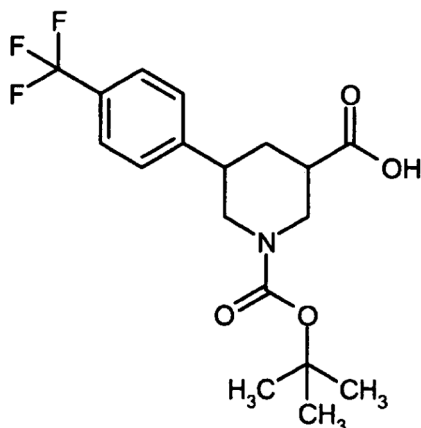


10 Se dispusieron 1,00 g (3,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A y 0,49 ml (0,35 g, 3,48 mmol) de trietilamina en 50 ml de diclorometano y se añadieron a TA 0,76 g (3,48 mmol) de dicarboxilato de di-terc-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:1). Rendimiento: 1,01 g (67 % del teórico, 90 % de pureza).

15 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,21 min y 5,30 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 388 [M+H]⁺.

Ejemplo 181A

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

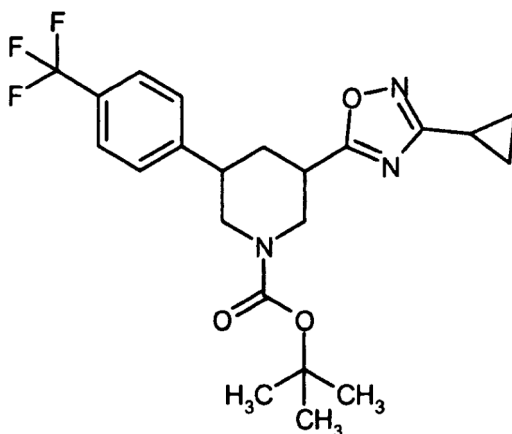


Se hicieron reaccionar 1,18 g (3,07 mmol) del compuesto del Ejemplo 180A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 1,17 g (86 % del teórico, 84 % de pureza).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,81 min; EM (ESIpos): m/z = 374 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 182A**

3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [isómero cis racémico]

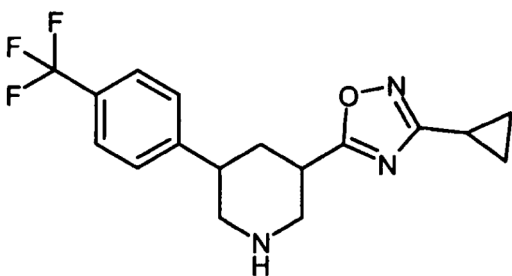


10 Se hicieron reaccionar 3,75 g (10,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 181A según el procedimiento general 2. Rendimiento: 3,45 g (72 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,47 min; EM (ESIpos): m/z = 438 [M+H]⁺.

Ejemplo 183A

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

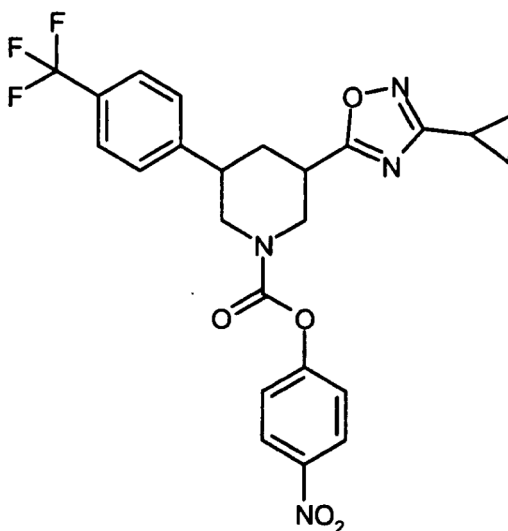


5 Se dispusieron 3,23 g (7,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 182A en 60 ml de diclorometano y se hizo reaccionar a TA con 5,7 ml (8,42 g, 73,8 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se recogió en éster etílico del ácido acético, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 2,48 g (92 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,15 min; EM (ESIpos): m/z = 338 [M+H]⁺.

Ejemplo 184A

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

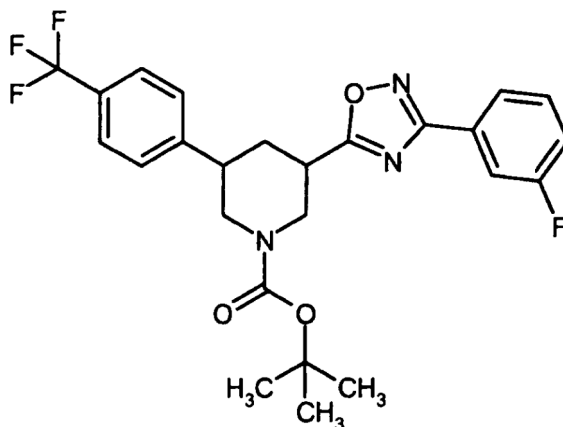


10 Se hizo reaccionar 1,00 g (2,96 mmol) del compuesto del Ejemplo 183A de modo análogo a las indicaciones del **Ejemplo 126A**. Rendimiento: 1,34 g (90 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,14 min; EM (ESIpos): m/z = 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 185A

15 3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo [isómero cis racémico]

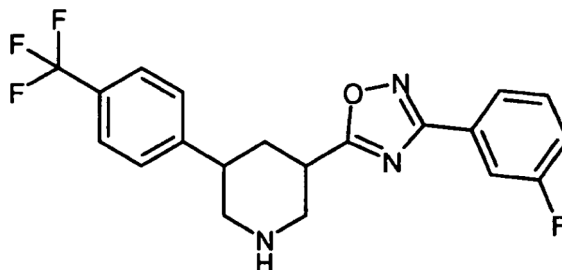


Se hicieron reaccionar 0,75 g (2,01 mmol) del compuesto del Ejemplo 181A según el procedimiento general 2. Rendimiento: 0,84 g (79 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,83 min; EM (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺.

Ejemplo 186A

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

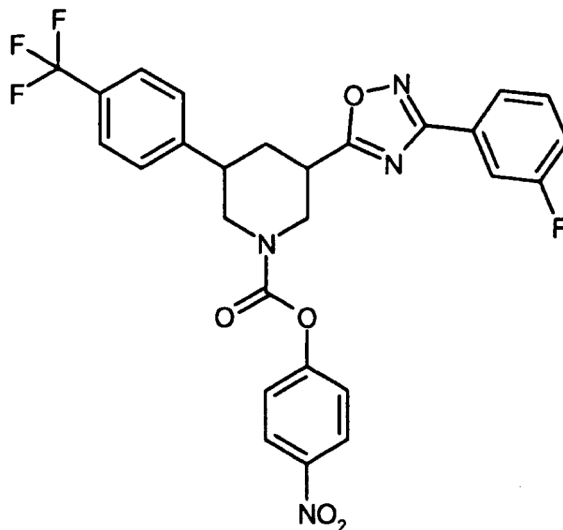


- 5 Se dispusieron 0,82 g (1,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 185A en 13 ml de diclorometano y se hicieron reaccionar a TA con 1,3 ml (1,90 g, 16,78 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se recogió en éster etílico del ácido acético, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 0,65 g (99 % del teórico).

- 10 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,46 min; EM (ESIpos): m/z = 392 [M+H]⁺.

Ejemplo 187A

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

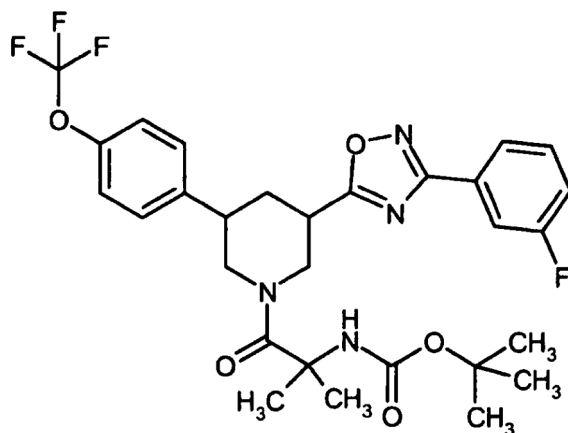


- 15 Se hizo reaccionar 1,00 g (2,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 186A de modo análogo a las indicaciones del **Ejemplo 126A**. Rendimiento: 1,29 g (91 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,43 min; EM (ESIpos): m/z = 557 [M+H]⁺.

Ejemplo 188A

- 20 -(1-{3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]

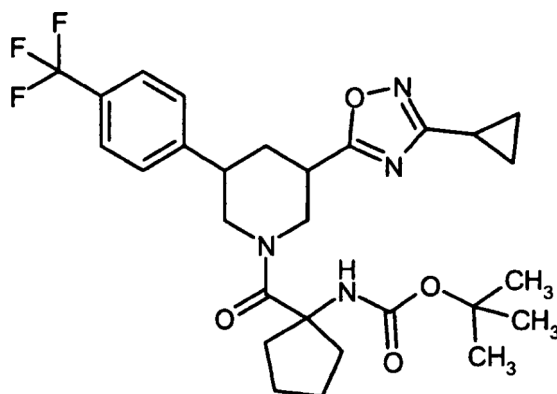


Se hicieron reaccionar 150 mg (0,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 178A según el procedimiento general 7 con 66 mg (0,32 mmol) de ácido N-(terc-butoxicarbonil)-2-metilalanina. Rendimiento: 117 mg (64 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,77 min; EM (ESIpos): m/z = 593 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 189A**

[1-({3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)ciclopentil]carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]

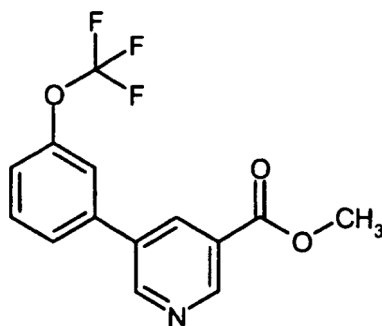


10 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 183A según el procedimiento general 7 con 75 mg (0,33 mmol) de ácido 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentanocarboxílico. Rendimiento: 127 mg (78 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,13 min; EM (ESIpos): m/z = 549 [M+H]⁺.

Ejemplo 190A

Éster metílico del ácido 5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridina-3-carboxílico

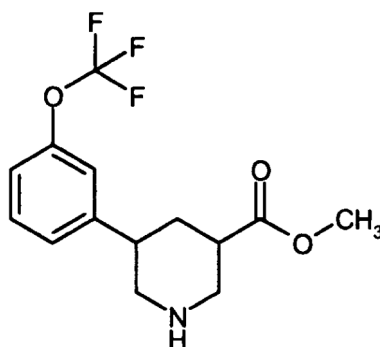


Según el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 2,61 g (12,09 mmol) del éster metílico del ácido 5-bromonicotínico con 2,49 g (12,09 mmol) de ácido 3-(trifluorometoxi)-fenilborónico. Rendimiento: 2,44 g (68 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 298 [M+H]⁺.

Ejemplo 191A

Éster metílico del ácido 5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

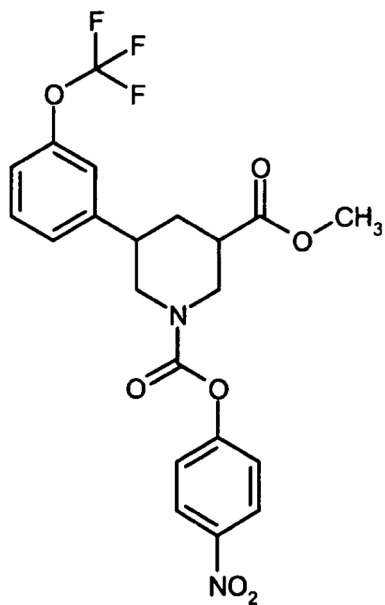


- 10 Se hicieron reaccionar 2,42 g (8,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 190A según el procedimiento general 2A. Rendimiento: 1,34 g (50 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 0,89 min y 0,97 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 304 [M+H]⁺.

Ejemplo 192A

1-(4-Nitrofenil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo



Se hicieron reaccionar 5,0 g (15,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 191A de modo análogo a las indicaciones del **Ejemplo 126A**. Rendimiento: 3,8 g (52 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,46 min y 1,48 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 193A**

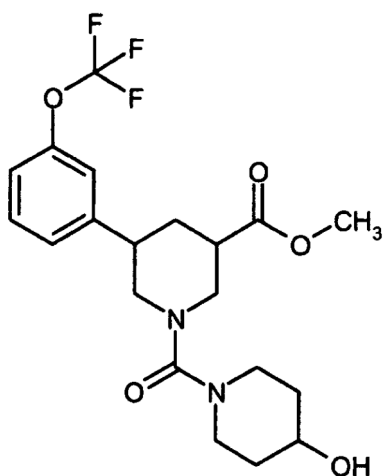
Éster metílico del ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

Se hicieron reaccionar 1,5 g (3,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 192A según el procedimiento general 6 con 0,9 g (9,2 mmol) de 4-hidroxipiperidina. Rendimiento: 1,1 g (84 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,13 min y 1,16 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 431 [M+H]⁺.

Ejemplo 194A

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

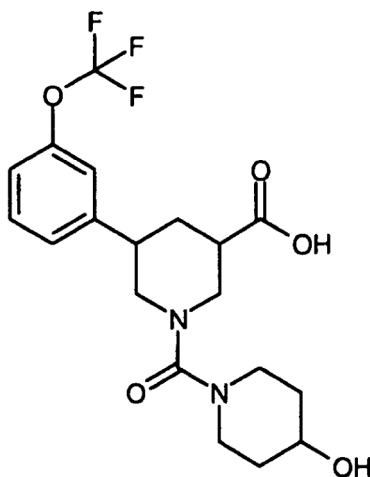


15 Se hicieron reaccionar 1,1 g (2,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 193A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 0,4 g (36 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,56 min; EM (ESIpos): m/z = 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 195A

Éster metílico del ácido 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piperidin-3-carboxílico

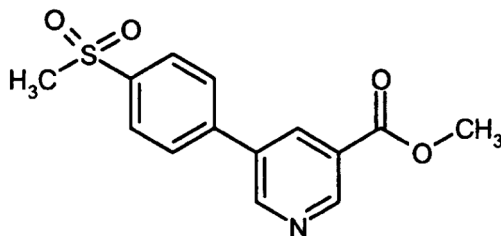


- 5 Según el procedimiento general 1A, se hicieron reaccionar 4,5 g (20,8 mmol) del éster metílico del ácido 5-bromonicotínico con 5,0 g (25,0 mmol) de ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico. Rendimiento: 1,4 g (24 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,84 min; EM (ESIpos): m/z = 292 [M+H]⁺.

Ejemplo 196A

Éster metílico del ácido 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



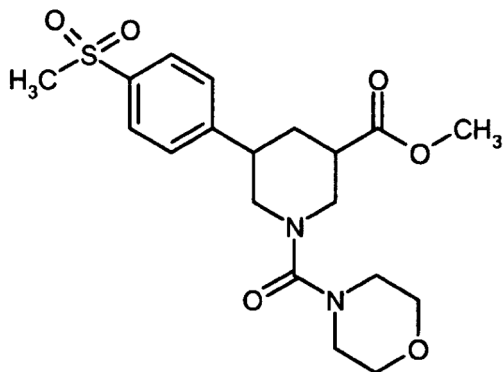
10

Se hicieron reaccionar 1,5 g (5,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 195A según el procedimiento general 12A. Rendimiento: 1,0 g (65 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,28 min; EM (ESIpos): m/z = 298 [M+H]⁺.

Ejemplo 197A

- 15 Éster metílico del ácido 5-(4-metilsulfonyl)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

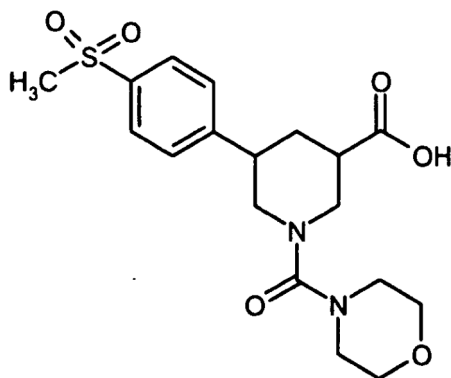


Se hicieron reaccionar 0,22 g (0,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 196A según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 0,20 g (66 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,56 min y 1,63 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 411 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 198A**

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

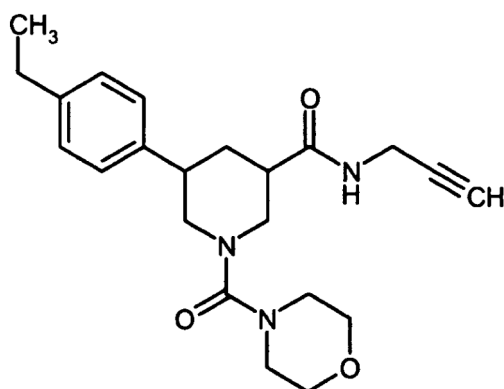


Se hicieron reaccionar 1,1 g (2,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 197A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 373 mg (35 % del teórico).

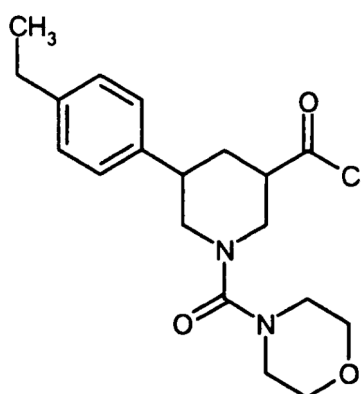
10 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,71 min; EM (ESIpos): m/z = 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 199A

5-(4-Etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-N-(prop-2-in-1il)piperidin-3-carboxamida [isómero cis racémico]

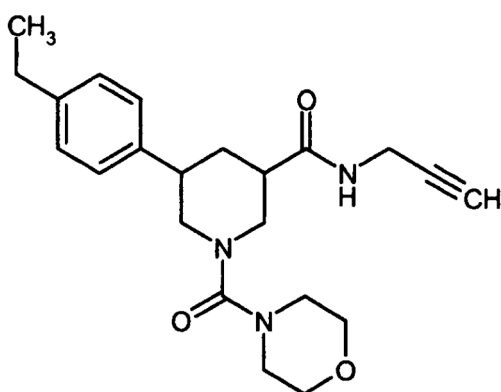


Etapa a): Cloruro de 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-carbonilo [isómero cis racémico]



- 5 Se dispusieron 150 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A en 3 ml de diclorometano y se añadieron 63 μ l (103 mg, 0,87 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a reflujo, se concentró al vacío y, a continuación, se añadió tolueno tres veces y se concentró en cada caso de nuevo al vacío.

Etapa b): 5-(4-Etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-N-(prop-2-in-1il)piperidin-3-carboxamida

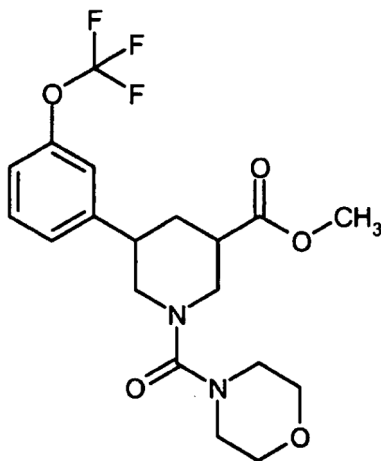


- 10 Se dispusieron 18 μ l (16 mg, 0,29 mmol) de propargilamina, 40 μ l (29 mg, 0,29 mmol) de trietilamina y 1 mg (0,01 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina en 0,5 ml de diclorometano y se añadieron 105 mg (0,29 mmol) de cloruro de 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carbonilo disueltos en 1 ml de dicloroetano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y durante 16 h a TA. Para la elaboración se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna
15 en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:5). Rendimiento: 108 mg (98 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,10 min; EM (ESIpos): m/z = 384 [M+H]⁺.

Ejemplo 200A

Éster metílico del ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



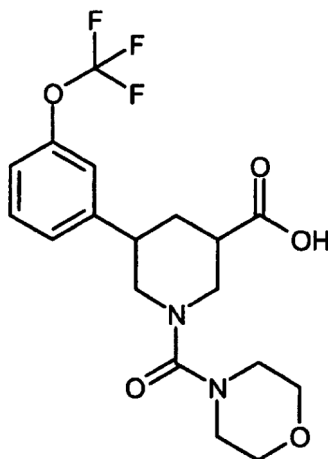
5

Se hicieron reaccionar 1,67 g (5,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 191A según el procedimiento general 3A. Rendimiento: 1,91 g (89 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,21 min y 1,24 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 201A

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

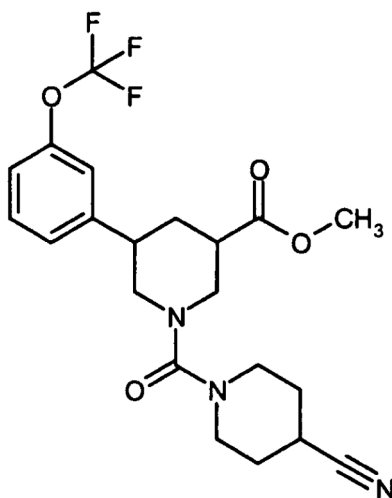


Se hicieron reaccionar 1,9 g (4,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 200A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 1,8 g (99 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,01 min; EM (ESIpos): m/z = 403 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 202A**

Éster metílico del ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

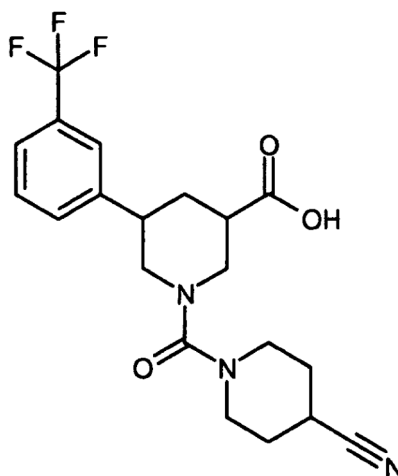


Se hicieron reaccionar 850 g (1,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 192A con 599 mg (5,44 mmol) de 4-cianopiperidina según el procedimiento general 6. Rendimiento: 464 mg (58 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,27 min y 1,29 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 440 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 203A**

Ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

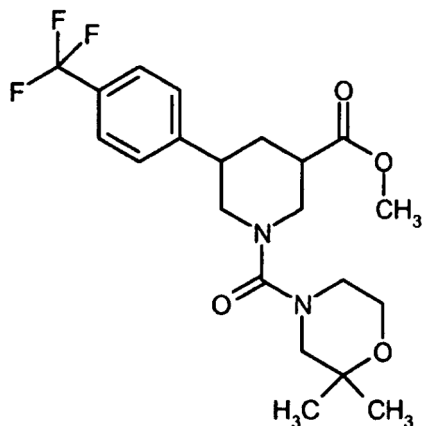


Se hicieron reaccionar 420 mg (0,95 mmol) del compuesto del Ejemplo 202A según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 247 mg (59 % del teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,08 min; EM (ESIpos): m/z = 426 [M+H]⁺.

Ejemplo 204A

1-[(2,2-Dimetilmorfolin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]



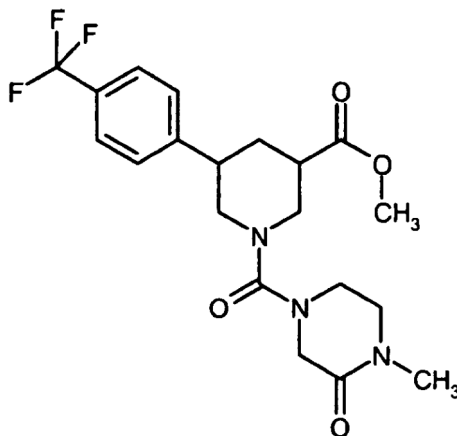
Se hicieron reaccionar 3,00 g (6,63 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo (Ejemplo 93A) y 2,21 g (14,6 mmol) de clorhidrato de 2,2-dimetilmorfolina según el procedimiento general 8A.

Rendimiento: 1,79 g (39 % del teórico, 62 % de pureza).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,28 min y 1,32 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 205A

1-[(4-Metil-3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo [mezcla racémica de isómeros cis y trans]

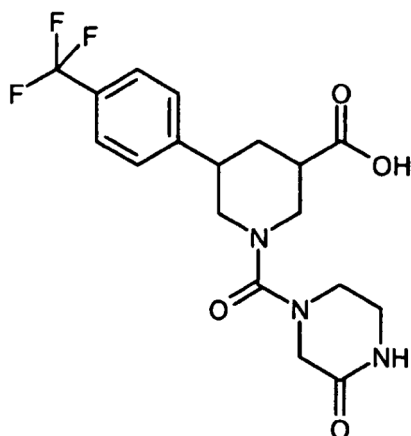


- 10 Se hicieron reaccionar 4,00 g (8,84 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo (Ejemplo 93A) y 5,05 g (22,1 mmol) de 1-metilpiperazin-2-ona según el procedimiento general 8A. Rendimiento: 2,41 g (62 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,69 min y 1,74 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 428 [M+H]⁺.

Ejemplo 206A

- 15 Ácido 1-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

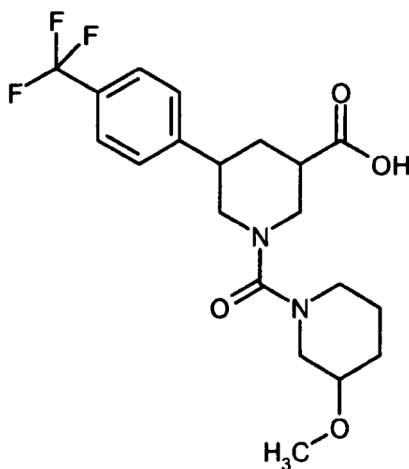


Se hicieron reaccionar 1,90 g (4,60 mmol) de 1-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 89A) según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 1,89 g (97 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,95 min; EM (ESIpos): m/z = 400 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 207A**

Ácido 1-[(3-metoxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [par de diastereómeros cis racémicos]

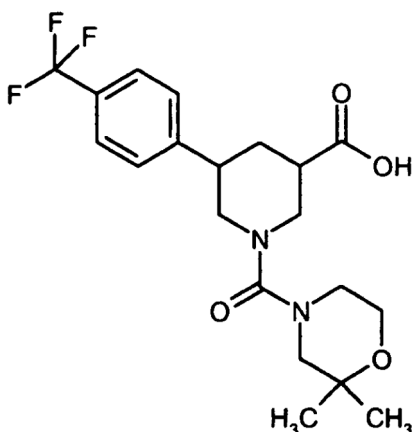


10 Se hicieron reaccionar 2,90 g (5,01 mmol, 74 % de pureza) de 1-[(3-metoxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 119A) según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 2,84 g (98 % del teórico, 72 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,85 min; EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 208A

Ácido 1-[(2,2-dimetilmorfolin-4-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

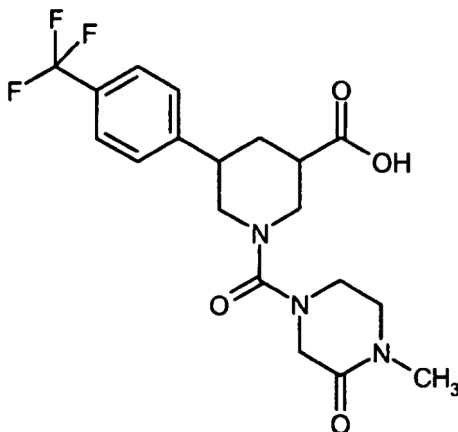


Se hicieron reaccionar 1,79 g (3,09 mmol, 74 % de pureza) de 1-[(2,2-dimetilmorfolin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 204A) según el procedimiento general 9A. Rendimiento: 1,65 g (87 % del teórico, 68 % de pureza).

- 5 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 209A

Ácido 1-[(4-metil-3-oxopiperizin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico [isómero cis racémico]

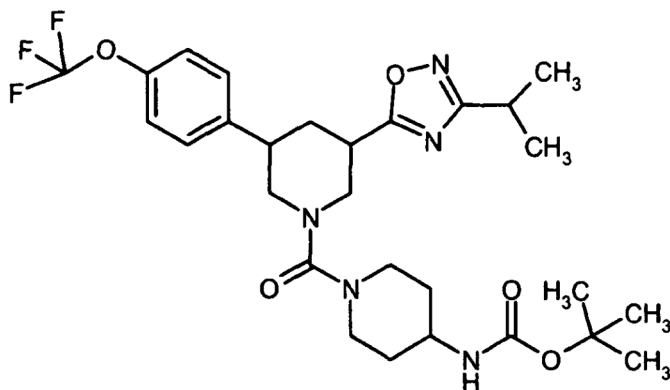


- 10 Se hicieron reaccionar 2,41 g (5,64 mmol) de 1-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 205A) según el procedimiento 9A. Rendimiento: 1,62 g (69 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 414 [M+H]⁺.

Ejemplo 210A

- 15 [1-({3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}carbonyl)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]

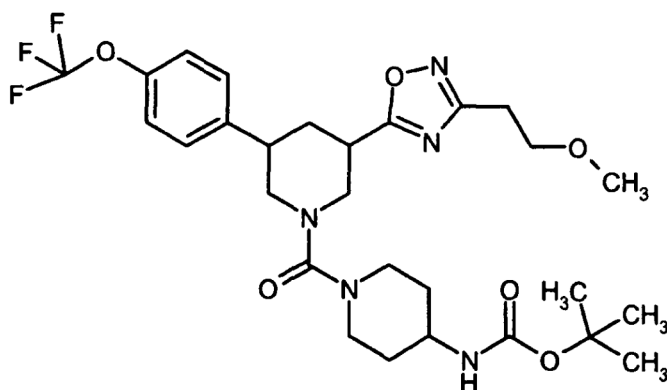


Se hicieron reaccionar 144 mg (0,28 mmol) del compuesto del Ejemplo 114A y 43 mg (0,42 mmol) de N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 54 mg (33 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 1,37 min; EM (ESIpos): m/z = 582 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 211A**

[1-({3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]

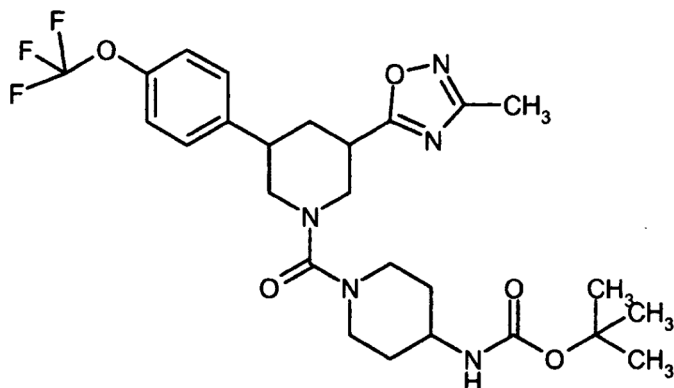


10 Se hicieron reaccionar 200 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 114A y 92 mg (0,58 mmol) de N'-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 52 mg (23 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 598 [M+H]⁺.

Ejemplo 212A

[1-({3-[3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]

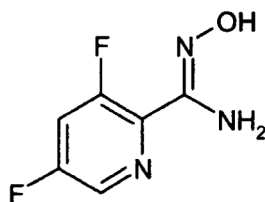


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 114A y 43 mg (0,58 mmol) de N'-hidroxietanimidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 73 mg (34 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 554 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 213A**

2,4-Difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida



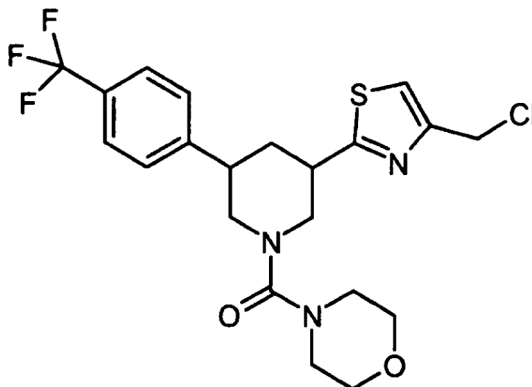
Se hizo reaccionar 1,00 g (7,14 mmol) de 3,5-fluoropiridin-2-carbonitrilo según el procedimiento general 5A. Rendimiento: 893 mg (72 % del teórico).

10 HPLC (Procedimiento 5B): Tr = 0,58 min; EM (ESIpos): m/z = 174 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,1 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 5,89 (s ancho, 2H).

Beispiel 214 A

{3-[4-(Clorometil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona



15 Se hicieron reaccionar 250 g (aproximadamente 0,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 53A y 60 mg (0,52 mmol) de 1,3-dicloropropan-2-ona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 150 mg (12 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,30 min y 1,34 min (isómeros cis y trans); EM (ESIpos): m/z = 474 [M+H]⁺.

Ejemplos de realización:

Procedimiento general 1: Formación de oxadiazol

- 5 A una solución del ácido piperidin-3-carboxílico correspondiente en dimetilformamida (10 ml/mmol) se añade, en atmósfera de argón a TA, HATU (1,2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (2,2 eq.) y la N'-hidroxiimidamida (1,1 eq.) correspondiente. La mezcla de reacción se agita a TA hasta completar la formación del intermedio, a continuación se agita de nuevo a 120 °C hasta la formación del producto deseado a partir de dicho intermedio. El producto bruto se purifica a continuación por medio de HPLC preparativa.

Procedimiento general 2: Formación de oxadiazol

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

Procedimiento general 3: Formación de tiazol

- Una mezcla de la correspondiente piperidin-3-carbontiamida en dimetilformamida (4,6 ml/mmol) y bromocetona o clorocetona (1,2 eq.) se agita durante la noche a 125 °C. La mezcla de reacción se purifica sin procesamiento adicional por medio de HPLC preparativa.
- 20

Procedimiento general 4: Formación de 1,3,4-oxadiazol (J. Med. Chem., 1996, 39, 2753-2763)

- Una solución del ácido piperidin-3-carboxílico correspondiente en cloruro de fosforilo (1 ml/mmol) se agita en atmósfera de argón durante 2 h a temperatura de reflujo con la hidrazida (1,1 eq.) correspondiente. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se ajusta con amoníaco a pH 7. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se somete al evaporador rotatorio. El producto bruto se purifica por medio de HPLC preparativa.
- 25

Procedimiento general 5: Formación de urea I

- Se disponen 1,0 un equivalente de un cloruro de piperidincarbonilo y 1,0 equivalente con 10 ml de diclorometano. Se añade a 0 °C 1,0 equivalente de una amina y se agita durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa.
- 30

Procedimiento general 6: Formación de urea II

- A 1,0 equivalente de un piperidincarboxilato de 4-nitrofenilo, 3,0 equivalentes de amina y 2,0 equivalentes de carbonato de potasio se añaden 3 ml de N,N dimetilformamida y se hacen reaccionar durante 30 minutos a 150 °C en el microondas. La mezcla de reacción se recoge en éster etílico del ácido acético, se lava varias veces con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa.
- 35

Procedimiento general 7: Formación de amida

- A una solución de 1,1 equivalentes del ácido carboxílico correspondiente en N,N-dimetilformamida se añade a TA HATU (1,2 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (3,0 eq.). Después de 30 minutos se añaden 1,0 equivalentes del derivado de piperidina correspondiente, disuelto en N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purifica a continuación por medio de HPLC preparativa.
- 40

Procedimiento general 8: Formación de oxadiazol

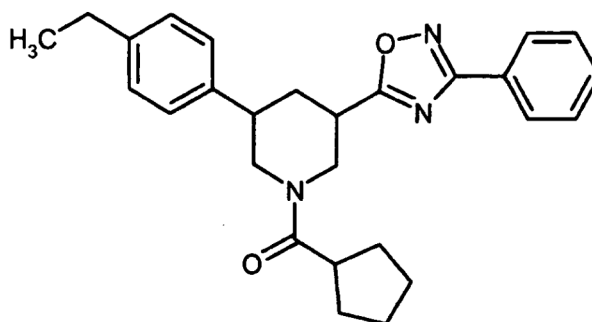
- Cada 0,1 mmol del ácido carboxílico correspondiente se distribuye en una placa de microvaloración. Se disuelven 1,55 g (9,57 mmol) de N,N-carbonildiimidazol en 10 ml de DMF y 5 ml de dioxano y cada 1/48 se pipetea a cada uno de los 48 ácidos carboxílicos. Se agita durante 3 h a 60 °C, a continuación se añade 1/48 de la solución de 1,922 g (4,8 mmol) del compuestos del Ejemplo 84A en DMF, se agita durante 2 h a 40 °C y a continuación durante 3 h a 115 °C. El disolvente se elimina por evaporación en una centrifugadora al vacío, el residuo se disuelve en cada 0,6 ml de DMSO, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa/EM.
- 45

Procedimiento general 9: Formación de tiadiazol (J. Med. Chem., 1996, 39, 2753-2763)

A una solución de la carbohidrazida correspondiente en dioxano (20 ml/mmol) se añade en atmósfera de argón durante 2,5 h a temperatura de reflujo reactivo de Lawesson (2,4-disulfuro de 2,4-bis[4-metoxifenil]1,3-ditia-2,4-difosfetano) (2,0 eq.). Tras la adición de solución acuosa concentrada de hidrogenocarbonato de sodio y la eliminación del dioxano, se extrae el residuo con acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lava con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío.

Ejemplo 1

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



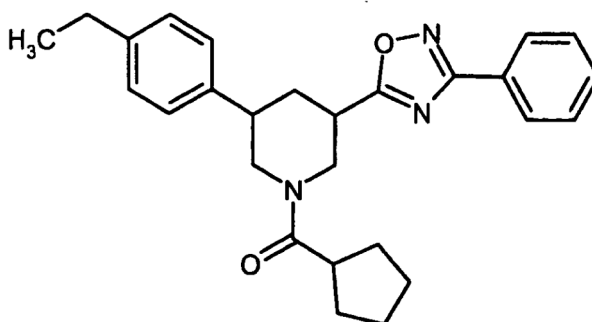
- Se hicieron reaccionar 329 mg (1,0 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonil)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 149 mg (1,1 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 235 mg (55 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,64 min; EM (ESIpos): m/z = 430 [M+H]⁺.

- RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,01 (d, 2H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 4,95 (d ancho, 0,5H), 4,53 (d ancho, 0,5H), 4,48 (d ancho, 0,5H), 4,03 (d ancho, 0,5H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 0,5H), 3,27-3,20 (m, 0,5H), 3,19-3,01 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 1H), 1,90-1,47 (m, 8H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 2

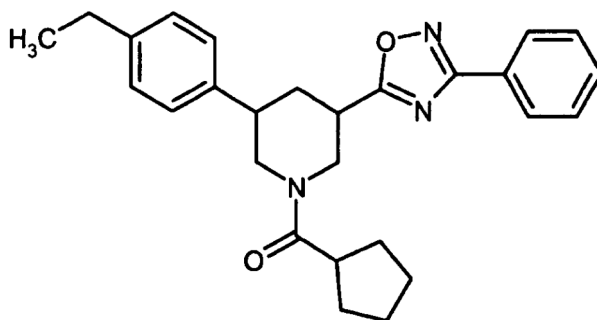
1-(Ciclopentilcarbonil)-3-(4-etilfenil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación de enantiómeros de 235 mg del racemato del Ejemplo 1 según el procedimiento 1D proporcionó 117 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 2 (enantiómero 1) y 119 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 3 (enantiómero 2). HPLC (Procedimiento 1E): Tr = 5,25 min; > 99,5 % de ee; EM (ESIpos): m/z = 430 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

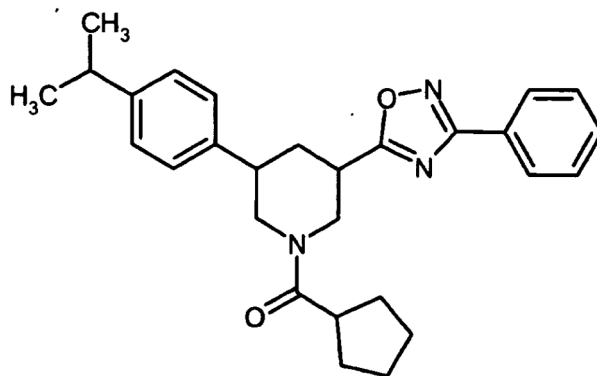
1-(Ciclopentilcarbonil)-3-(4-etilfenil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación de enantiómeros de 235 mg del racemato del Ejemplo 1 según el procedimiento 1D proporcionó 117 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 2 (enantiómero 1) y 119 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 3 (enantiómero 2). HPLC (Procedimiento 1E): Tr = 6,98 min; > 99,5 % de ee; EM (ESIpos): m/z = 430 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 4**

Cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-3-[4-(1-metiletil)fenil]-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero cis racémico]

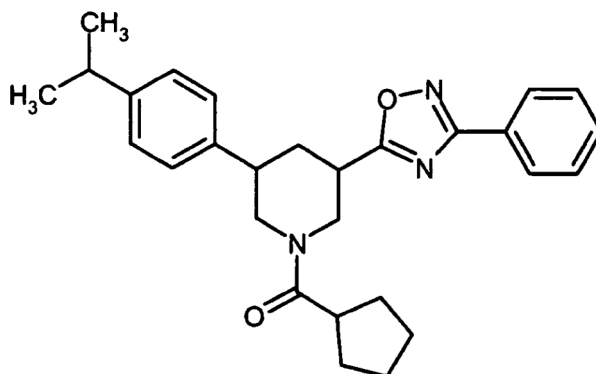


10 Se hicieron reaccionar 60 mg (0,18 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(1-metiletil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 12A) y 36 mg (0,26 mmol, 1,5 eq.) de N-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 64 mg (83 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 3,28 min; EM (ESIpos): m/z = 444 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

Cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-3-[4-(1-metiletil)fenil]-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero cis enantioméricamente puro]

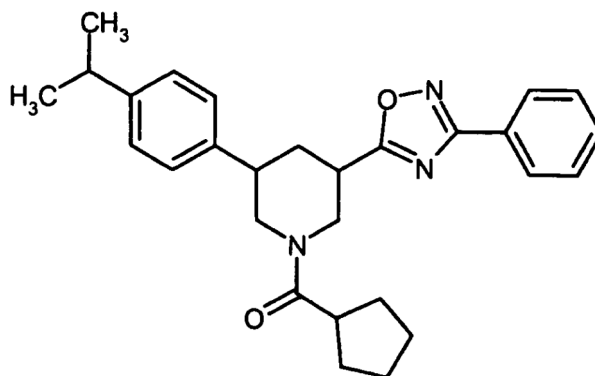


La separación de enantiómeros de 58 mg del racemato del Ejemplo 4 según el procedimiento 2D proporcionó 15 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 5 (enantiómero 1) y 17 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 6 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 2E): Tr = 7,09 min.

5 **Ejemplo 6**

Cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-3-[4-(1-metiletil)fenil]-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero cis enantioméricamente puro]

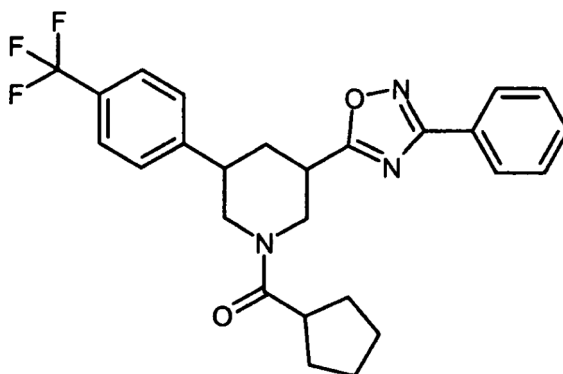


10 La separación de enantiómeros de 58 mg del racemato del Ejemplo 4 según el procedimiento 2D proporcionó 15 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 5 (enantiómero 1) y 17 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 6 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 2E): Tr = 7,79 min.

Ejemplo 7

15 Cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidina [isómero cis racémico]



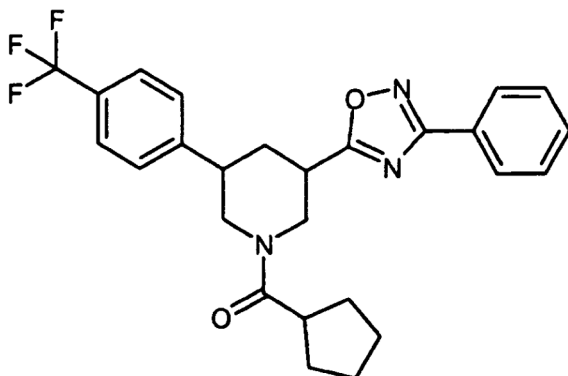
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,41 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 17A) y 83 mg (0,61 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 152 mg (80 % del teórico).

20 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 3,28 min; EM (ESIpos): m/z = 470 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05-7,99 (dd, 2H), 7,67-7,54 (t, 2H), 7,86 (m, 5H), 4,96 (d ancho, 0,5H), 4,57 (dd ancho, 1H), 4,09 (d ancho, 0,5H), 3,98 (d ancho, 2H), 3,19-2,78 (m, 3H), 2,42 (t ancho, 1H), 2,28-2,10 (m, 1H), 1,91-1,46 (m, 8H).

Ejemplo 8

Cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidina [isómero cis enantioméricamente puro]

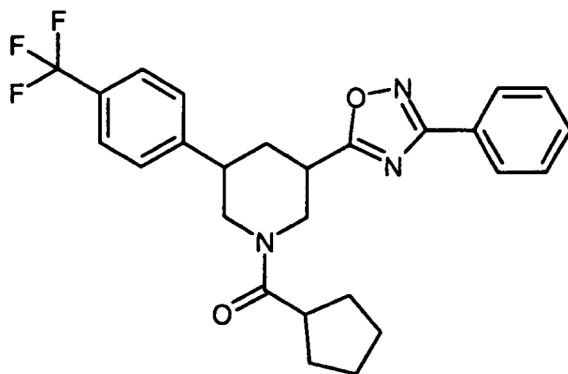


- 5 La separación de enantiómeros de 142 mg del racemato del Ejemplo 7 según el procedimiento 3D proporcionó 58 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 8 (enantiómero 1) y 58 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 9 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 3E): Tr = 5,62 min.

Ejemplo 9

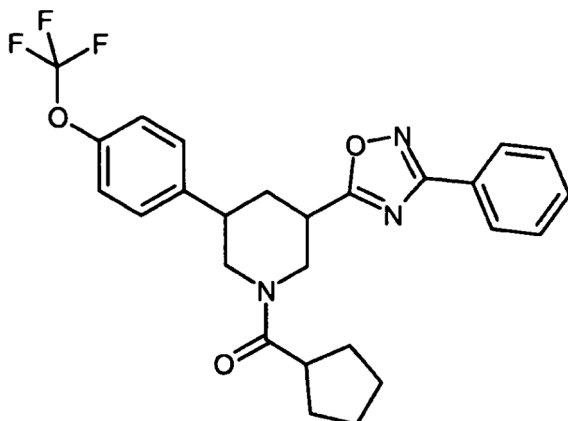
- 10 Cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidina [isómero cis enantioméricamente puro]



- 15 La separación de enantiómeros de 142 mg del racemato del Ejemplo 7 según el procedimiento 3D proporcionó 58 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 8 (enantiómero 1) y 58 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 9 (enantiómero 2). HPLC (Procedimiento 3E): Tr = 6,16 min.

Ejemplo 10

Cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonil)-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidina [isómero cis racémico]

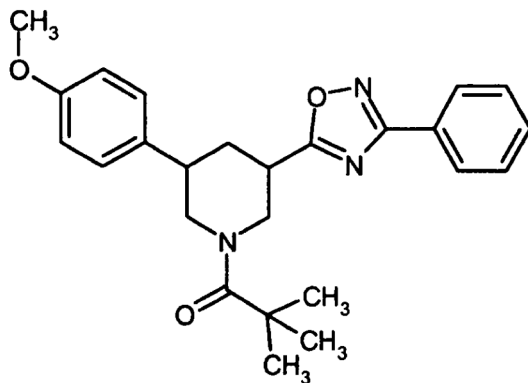


Se hicieron reaccionar 60 mg (0,16 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 24A) y 32 mg (0,23 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 62 mg (83 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 3,33 min; EM (ESIpos): m/z = 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

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

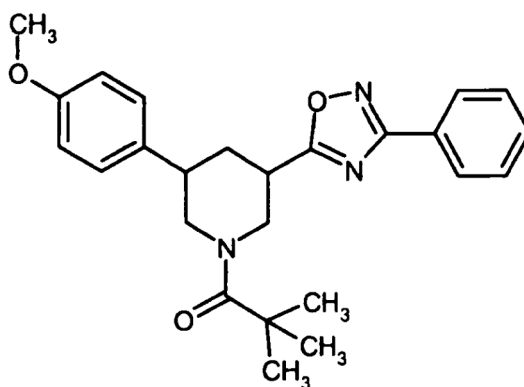


- 10 Se hicieron reaccionar 150 mg (0,41 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-5-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 33A) y 96 mg (0,70 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 126 mg (64 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,49 min; EM (ESIpos): m/z = 420 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

- 15 Cis-(3,5)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-(4-metoxifenil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero cis enantioméricamente puro]

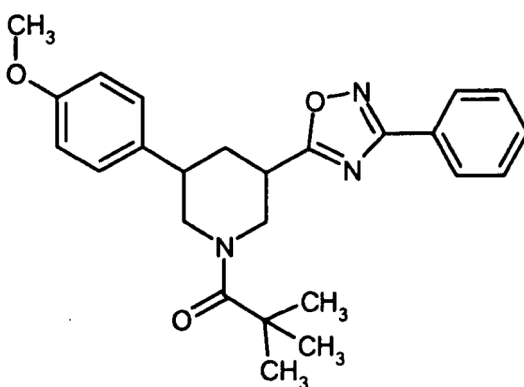


La separación de enantiómeros de 119 mg del racemato del Ejemplo 11 según el procedimiento 4D proporcionó 20 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 12 (enantiómero 1) y 17 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 13 (enantiómero 2).

- 5 HPLC (Procedimiento 4E): Tr = 5,72 min.

Ejemplo 13

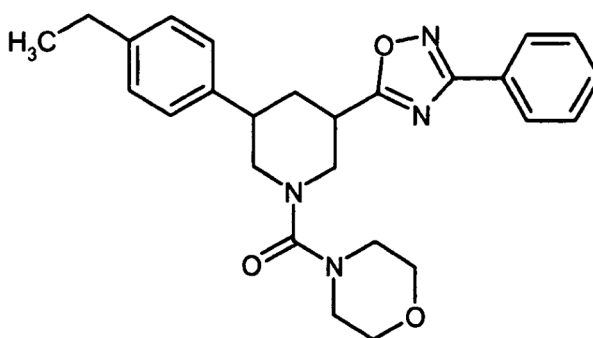
Cis-(3,5)-1-(2,2-dimetilpropanoil)-3-(4-metoxifenil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero enantioméricamente puro] cis



- 10 La separación de enantiómeros de 119 mg del racemato del Ejemplo 11 según el procedimiento 4D proporcionó 20 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 12 (enantiómero 1) y 17 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 13 (enantiómero 2). HPLC (Procedimiento 4E): Tr = 6,42 min.

Ejemplo 14

4-[[3-(4-Etilfenil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]carbonil]morfolina [isómero cis racémico]



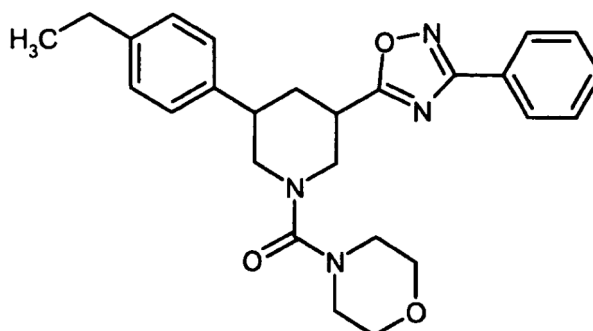
Se hicieron reaccionar 400 mg (1,16 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 173 mg (1,27 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 373 mg (72 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 3A): Tr = 4,98 min; EM (ESIpos): m/z = 447 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,01 (d, 2H), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 15

4-[[3-(4-Etilfenil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]carbonil]morfolina [isómero cis enantioméricamente puro]

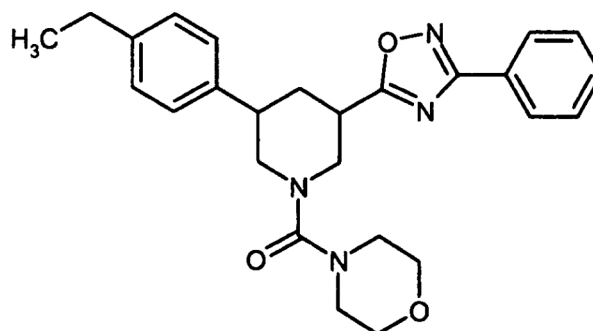


- 10 La separación de enantiómeros de 440 mg del racemato del Ejemplo 14 según el procedimiento 5D proporcionó 187 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 15 (enantiómero 1) y 190 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 16 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 5E): Tr = 7,95 min; > 99,5 % de ee; EM (ESIpos): m/z = 447 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

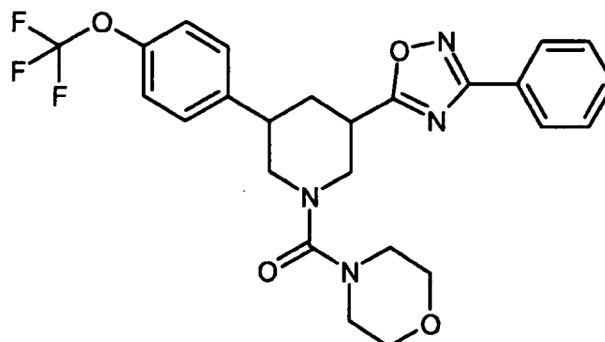
4-[[3-(4-Etilfenil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]carbonil]morfolina [isómero cis enantioméricamente puro]



- 20 La separación de enantiómeros de 440 mg del racemato del Ejemplo 14 según el procedimiento 5D proporcionó 187 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 15 (enantiómero 1) y 190 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 16 (enantiómero 2). HPLC (Procedimiento 5E): Tr = 11,13 min; > 99,5 % de ee; EM (ESIpos): m/z = 447 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

4-([3-(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



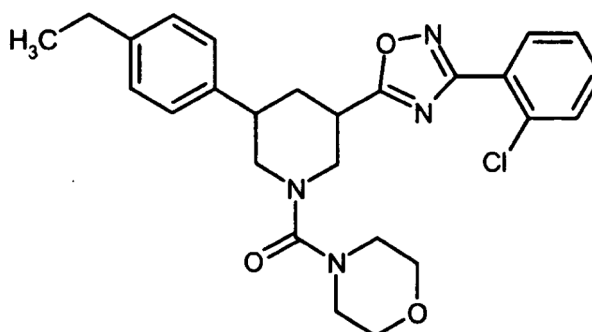
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 30 mg (0,22 mmol) de N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 10 mg (10 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,15 min; EM (ESIpos): m/z = 503 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,01 (d, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H).

Ejemplo 18

- 10 4-({3-[3-(2-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



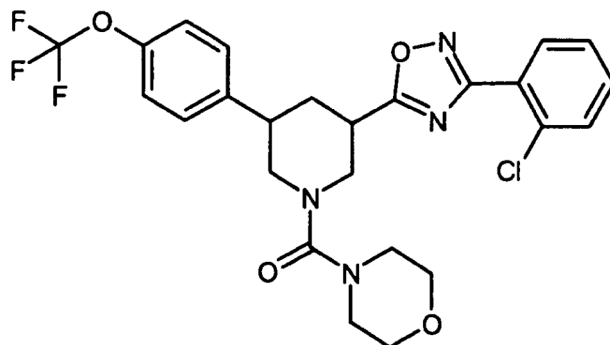
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 38 mg (1,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-cloro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 49 mg (51 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 3A): Tr = 5,01 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,92 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 19

- 20 4-({3-[3-(2-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



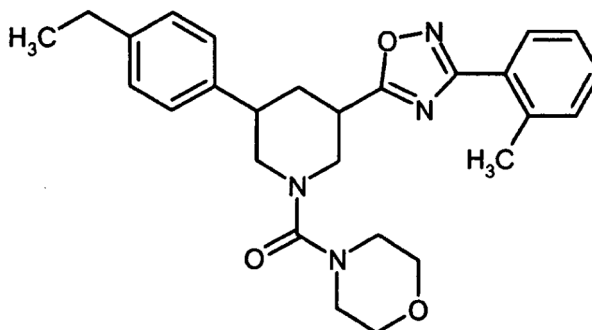
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 38 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-cloro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 56 mg (52 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,17 min; EM (ESIpos): m/z = 537 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,92 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,54 (dt, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,62-3,48 (m, 5H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H).

Ejemplo 20

- 10 4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



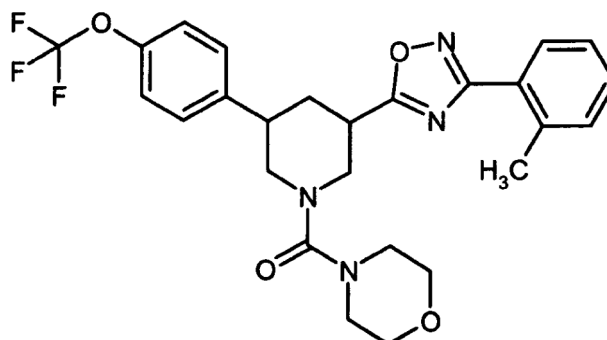
- 15 Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 33 mg (1,22 mmol, 1,1 eq.) de -N'-hidroxi-2-metilbencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 62 mg (68 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,12 min; EM (ESIpos): m/z = 461 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,93 (d, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

- 20 **Ejemplo 21**

4-({3-[3-(2-Metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



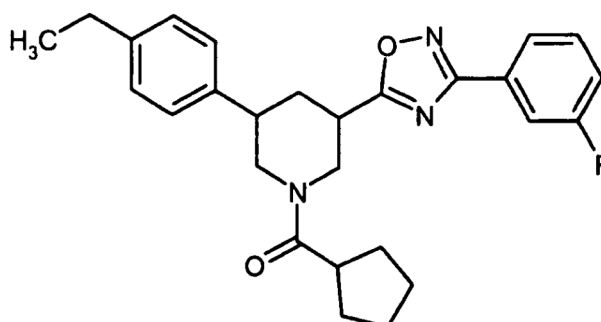
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 33 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2-metilbencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 14 mg (13 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,30 min; EM (ESIpos): m/z = 517 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,92 (dd, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,43-7,33 (m, 4H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H).

Ejemplo 22

- 10 1-(Ciclopentilcarbonil)-3-(4-etilfenil)-5-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero cis racémico]



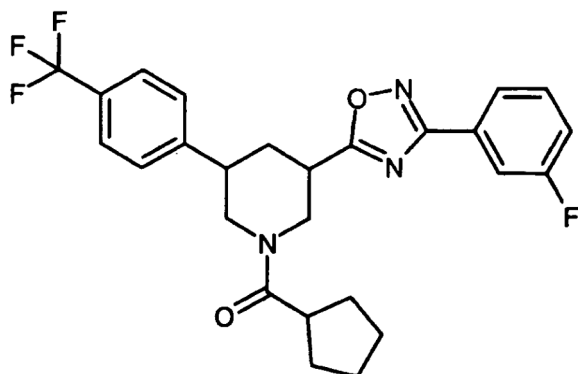
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(ciclopentilcarbonil)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 34 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 47 mg (53 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,78 min; EM (ESIpos): m/z = 448 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,87 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (c, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 4,94 (d ancho, 0,5H), 4,53 (d ancho, 0,5H), 4,48 (d ancho, 0,5H), 4,03 (d ancho, 0,5H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 0,5H), 3,27-3,17 (m, 0,5H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,89-1,46 (m, 8H), 1,17 (t, 3H).

- 20 **Ejemplo 23**

Cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonil)-3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina [isómero cis racémico]

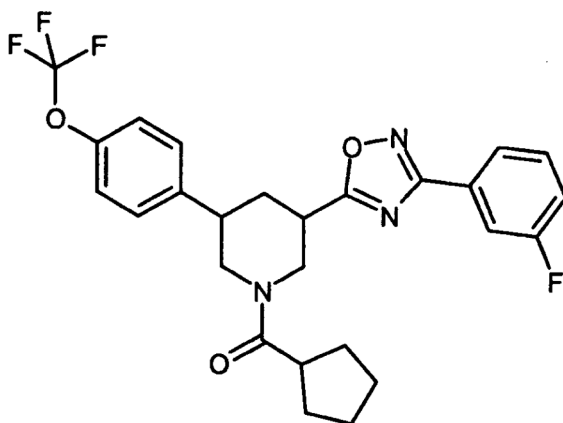


Se hicieron reaccionar 150 mg (0,41 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 17A) y 93 mg (0,61 mmol, 1,5 eq.) de 3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 150 mg (76 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 3,31 min; EM (ESIpos): m/z = 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

Cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidina [isómero cis racémico]

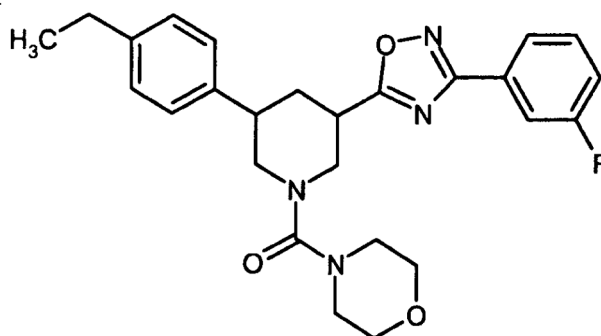


- 10 Se hicieron reaccionar 70 mg (0,18 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 24A) y 42 mg (0,27 mmol, 1,5 eq.) de 3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 70 mg (76 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 3,36 min; EM (ESIpos): m/z = 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

- 15 4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



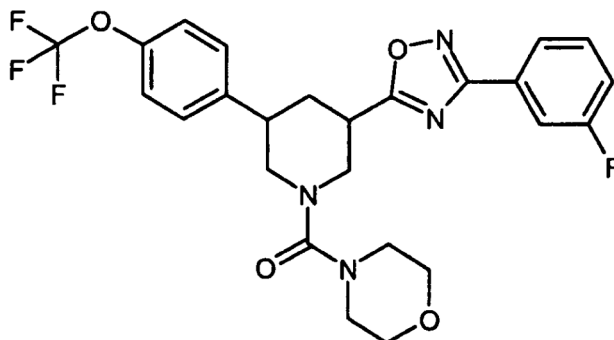
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 34 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 55 mg (58 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 3A): Tr = 5,06 min; EM (ESIpos): m/z = 465 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,81 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,46 (dt, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,62-3,54 (m, 4H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,05 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 26

- 10 4-({3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



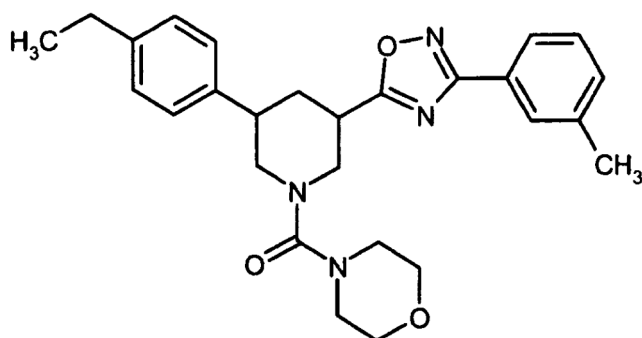
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 34 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 71 mg (68 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,21 min; EM (ESIpos): m/z = 521 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H).

- 20 **Ejemplo 27**

4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



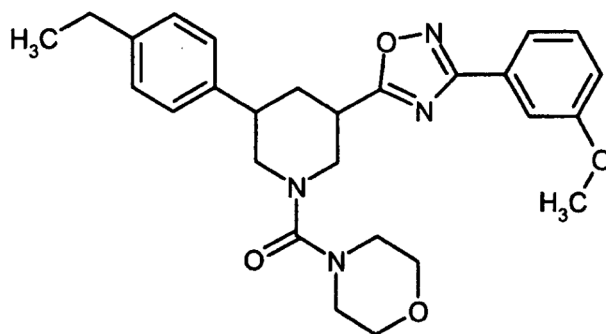
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 33 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-3-metilbencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 16 mg (18 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,45 min; EM (ESIpos): m/z = 461 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,63-3,53 (m, 4H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 28

- 10 4-[[3-(4-Etilfenil)-5-[3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il]carbonil]morfolina [isómero cis racémico]



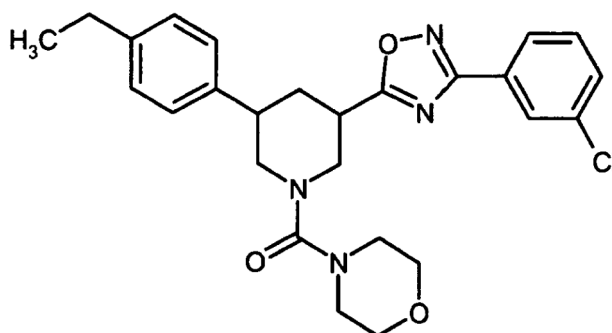
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 37 mg (0,22 mmol, 1,2 eq.) de N'-hidroxi-3-metoxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 60 mg (63 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,25 min; EM (ESIpos): m/z = 477 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,60 (d, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,62-3,54 (m, 4H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 29

- 20 4-((3-(3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-(4-etilfenil)piperidin-1-yl)carbonil)morpholine [isómero cis racémico]



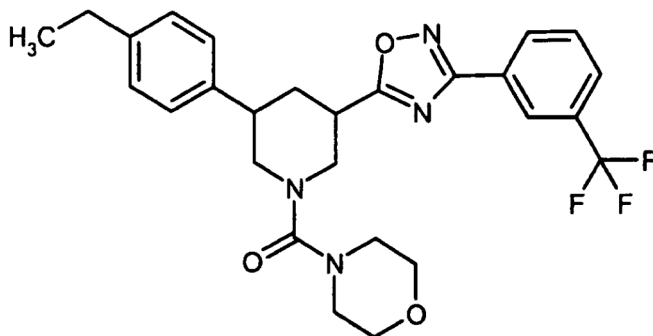
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 38 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 3-cloro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 40 mg (42 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,55 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,03-7,96 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (q, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 30

- 10 4-[[3-(4-Etilfenil)-5-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-il]carbonil]morfolina [isómero cis racémico]



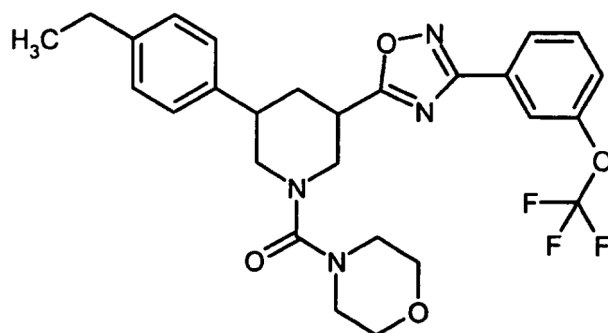
- 15 Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 45 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-3-(trifluorometil)benzenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 60 mg (59 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,59 min; EM (ESIpos): m/z = 515 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,33 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 2,98 (c, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

- 20 **Ejemplo 31**

4-((3-(4-Etilfenil)-5-{3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-il]carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



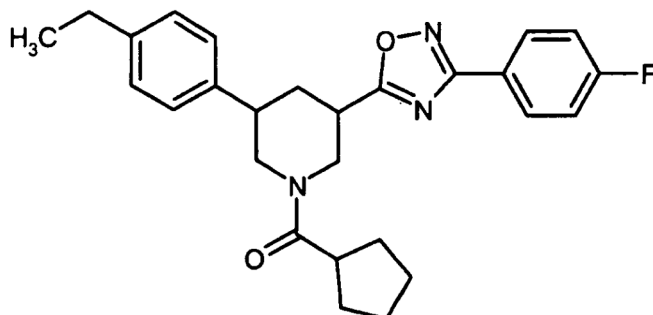
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 48 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-3-(trifluorometoxi)benzenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 68 mg (64 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,65 min; EM (ESIpos): m/z = 531 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,06 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,12 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,05 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 32

- 10 1-(Ciclopentilcarbonil)-3-(4-etilfenil)-5-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero cis racémico]



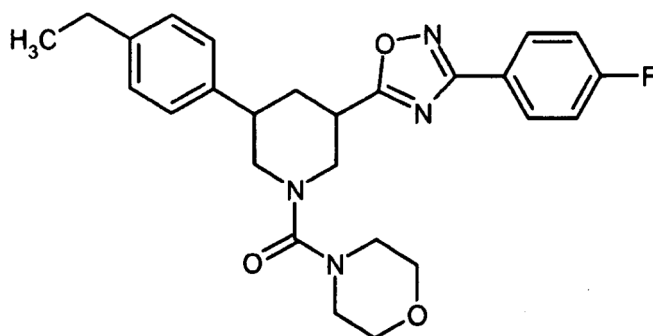
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(ciclopentilcarbonil)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 34 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 4-fluoro-N'-hidroxibenzenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 45 mg (50 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,71 min; EM (ESIpos): m/z = 448 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,07 (dd, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 4,95 (d ancho, 0,5H), 4,53 (d ancho, 0,5H), 4,48 (d ancho, 0,5H), 4,03 (d ancho, 0,5H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 0,5H), 3,26-3,18 (m, 0,5H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,88-1,47 (m, 8H), 1,17 (t, 3H).

- 20 **Ejemplo 33**

4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]

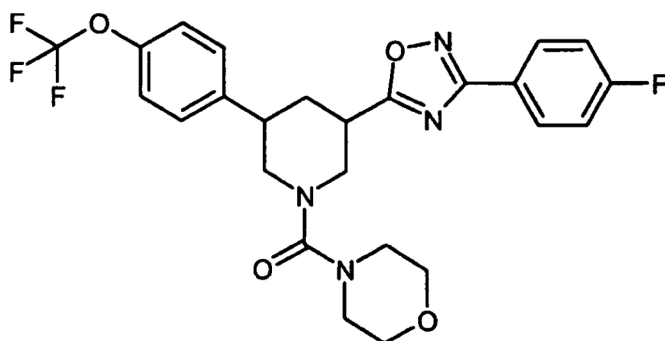


Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 34 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 4-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 56 mg (60 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,31 min; EM (ESIpos): m/z = 465 [M+H]⁺ RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,08 (dd, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,24(d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,03 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 34

- 10 4-({3-[3-(4-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)morfolina [isómero cis racémico]



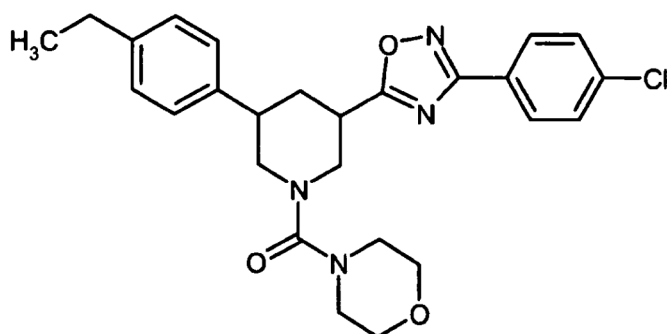
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 34 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 4-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 55 mg (53 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,18 min; EM (ESIpos): m/z = 521 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,07 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,63-3,54 (m, 4H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,06 (c, 1H).

- 20 **Ejemplo 35**

4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



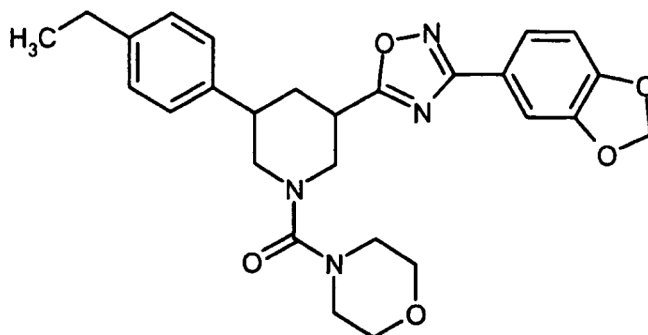
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 38 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 4-cloro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 61 mg (64 % del teórico).

5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,49 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,03 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,98 (c, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 36

10 4-({3-[3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



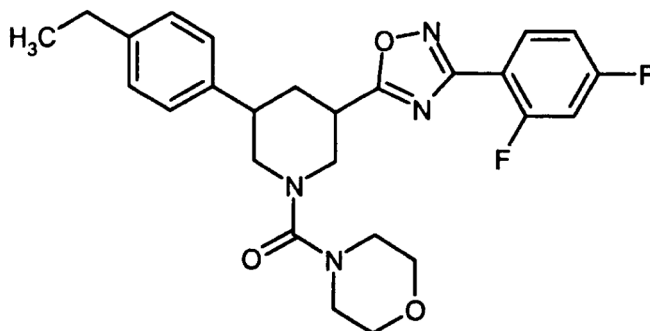
15 Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 40 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-1,3-benzodioxolbencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 55 mg (54 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 4,63 min; EM (ESIpos): m/z = 491 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,58 (dd, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 4H), 3,09 (t, 1H), 2,95 (c, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,36 (d ancho, 1H), 2,02 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

20 **Ejemplo 37**

4-({3-[3-(2,4-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



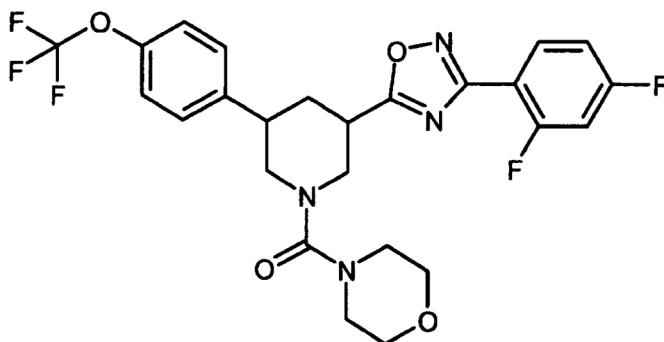
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 38 mg (0,22 mmol, 1,1 eq. de 2,4-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 47 mg (47 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,27 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,10 (dd, 1H), 7,54 (dt, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,03 (c, 1H), 1,17 (t, 3H),

Ejemplo 38

- 10 4-({3-[3-(2,4-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)morfolina [isómero cis racémico]



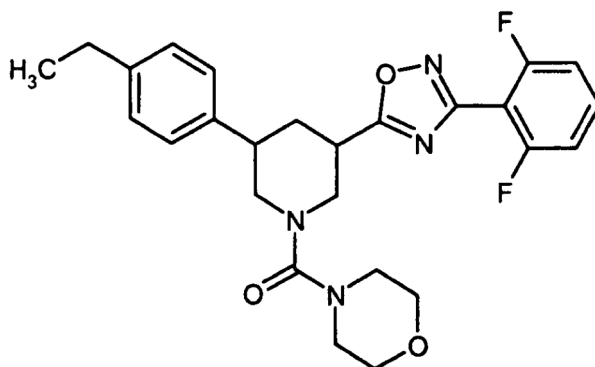
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 38 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2,4-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 52 mg (48 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,12 min; EM (ESIpos): m/z = 539 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,14-8,05 (m, 1H), 7,59-7,46 (m, 3H), 7,38-7,28 (m, 3H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1 H), 3,62-3,47 (m, 5H), 3,27-3,17 (m, 4H), 3,13 (t, 1 H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1 H), 2,06 (c, 1 H),

- 20 **Ejemplo 39**

4-({3-[3-(2,6-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



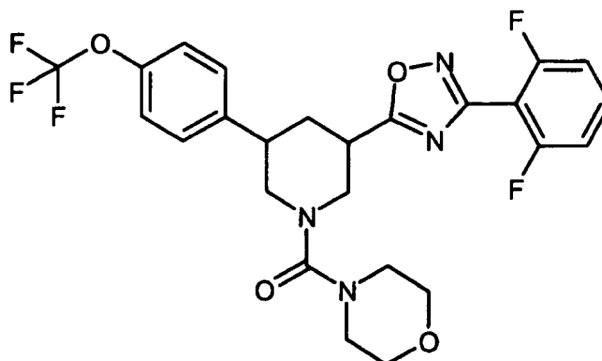
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 38 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2,6-cloro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 17 mg (18 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,03 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,80-7,72 (m, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 4,11 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,63-3,53 (m, 5H), 3,29-3,19 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 3,00 (t, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,59 (c, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 40

- 10 4-({3-[3-(2,6-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



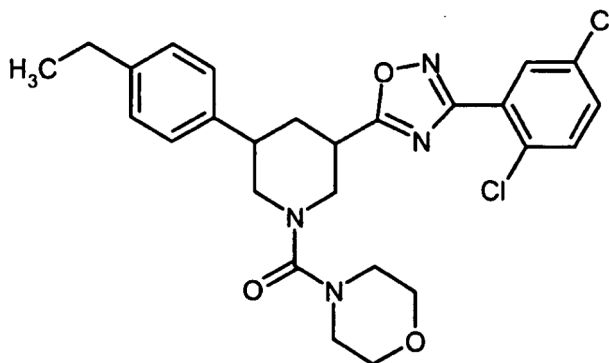
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 38 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2,6-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 42 mg (39 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,98 min; EM (ESIpos): m/z = 539 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,78-7,69 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,40-7,32 (m, 4H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,61-3,52 (m, 5H), 3,27-3,18 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H).

Ejemplo 41

- 20 4-({3-[3-(2,5-Diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



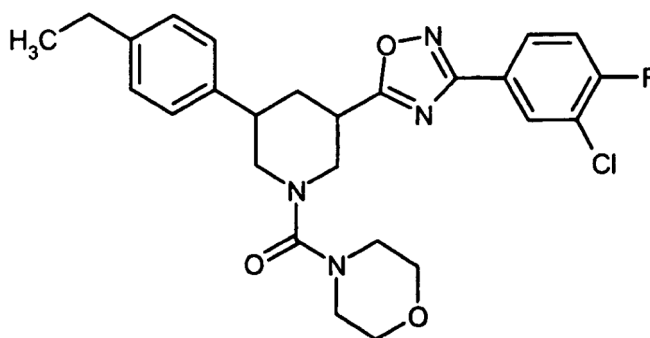
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 45 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2,5-dicloro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 28 mg (27 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,64 min; EM (ESIpos): m/z = 515 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,97 (d, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H), 1,17 (t, 3H),

Ejemplo 42

- 10 4-({3-[3-(3-Diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



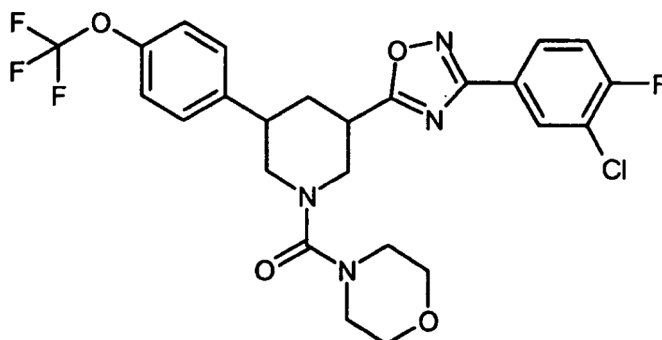
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 41 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 3-cloro-4-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 51 mg (51 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,53 min; EM (ESIpos): m/z = 499 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,15 (dd, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,03 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 43

- 20 4-({3-[3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



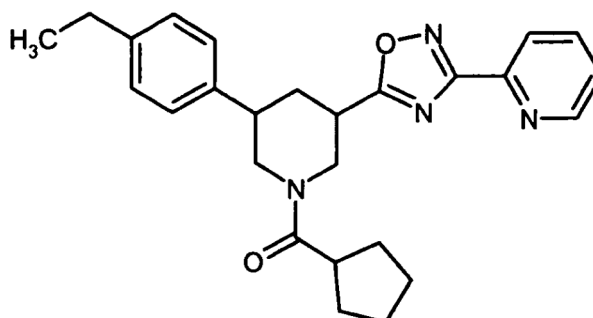
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 41 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 3-cloro-4-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 51 mg (46 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,45 min; EM (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,18-8,12 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1 H), 3,64 (d ancho, 1 H), 3,61-3,47 (m, 5H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,13 (t, 1 H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H).

Ejemplo 44

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



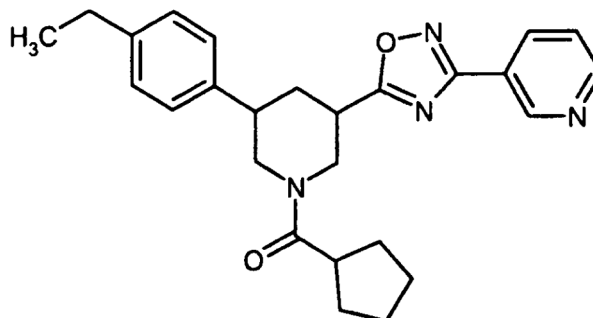
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 30 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxipiridin-2-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 27 mg (30 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,98 min; EM (ESIpos): m/z = 431 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,76 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 4,96 (d ancho, 0,5H), 4,54 (d ancho, 0,5H), 4,49 (d ancho, 0,5H), 4,03 (d ancho, 0,5H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 0,5H), 3,26-3,18 (m, 0,5H), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,82-2,67 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,21-2,04 (m, 1H), 1,90-1,45 (m, 8H), 1,17 (t, 3H),

- 20 **Ejemplo 45**

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



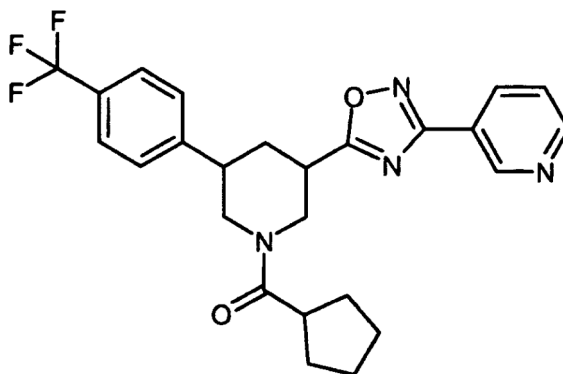
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 30 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 37 mg (43 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,66 min; EM (ESIpos): m/z = 431 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,18 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 4,96 (d ancho, 0,5H), 4,53 (d ancho, 0,5H), 4,49 (d ancho, 0,5H), 4,03 (d ancho, 0,5H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 0,5H), 3,27-3,19 (m, 0,5H), 3,18-3,02 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,21-2,03 (m, 1H), 1,89-1,47 (m, 8H), 1,17 (t, 3H),

10 **Ejemplo 46**

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

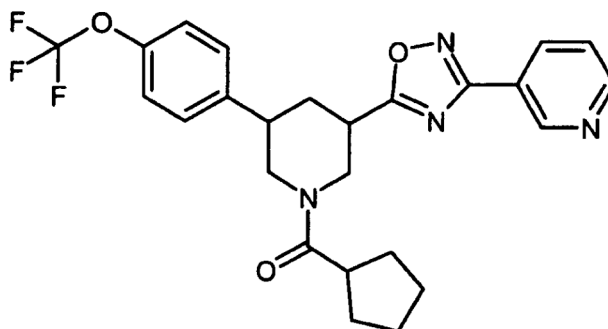


- 15 Se hicieron reaccionar 150 mg (0,41 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 17A) y 83 mg (0,61 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 149 mg (78 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 6B): Tr = 2,51 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

- 20 3-(5-{cis-(3,5)-1-((Ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina [isómero cis racémico]

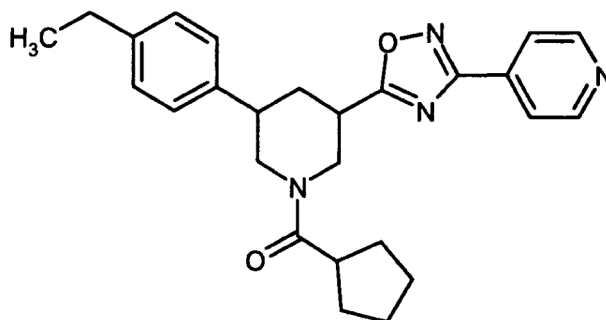


Se hicieron reaccionar 70 mg (0,18 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluoro-metil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 24A) y 41 mg (0,27 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 56 mg (63 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,98 min; EM (ESIpos): m/z = 487 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

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



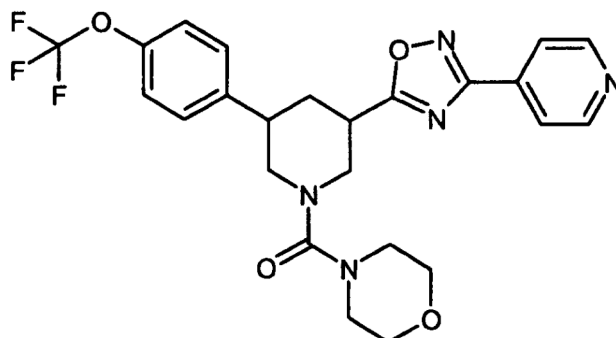
- 10 Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 30 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxipiridin-4-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 39 mg (45 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,59 min; EM (ESIpos): m/z = 431 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,80 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 4,96 (d ancho, 0,5H), 4,53 (d ancho, 0,5H), 4,49 (d ancho, 0,5H), 4,03 (d ancho, 0,5H), 3,54-3,40 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 0,5H), 3,26-3,18 (m, 0,5H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,81-2,67 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 1H), 1,89-1,47 (m, 8H), 1,17 (t, 3H),

Ejemplo 49

4-({3-[3-Piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



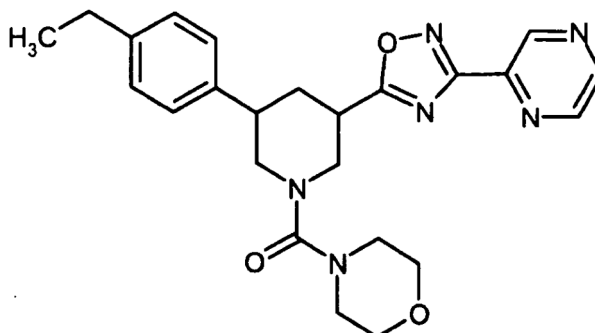
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 30 mg (0,22 mmol) de N'-hidroxipiridin-4-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 52 mg (52 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 4,23 min; EM (ESIpos): m/z = 503 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,81 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,61-3,50 (m, 5H), 3,27-3,19 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,08 (c, 1H).

Ejemplo 50

4-({3-(4-Etilfenil)-5-(3-pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-il)carbonil}-morfolina [isómero cis racémico]



10

Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 30 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxipirazin-2-carboximidamida según el procedimiento general 1.

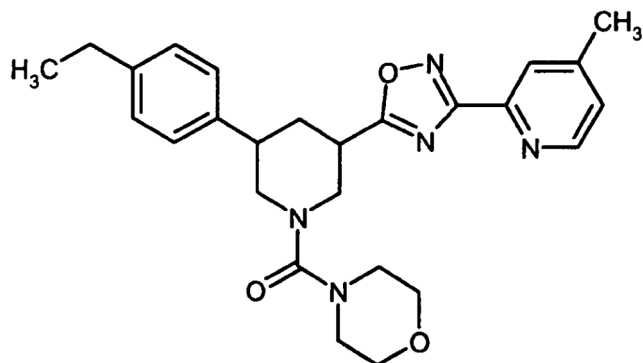
Rendimiento: 45 mg (50 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,52 min; EM (ESIpos): m/z = 449 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,27 (s, 1H), 8,90-8,85 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,12 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,61-3,50 (m, 5H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 2,97 (c, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,39 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H), 1,17 (t, 3H),

Ejemplo 51

- 20 4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(4-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



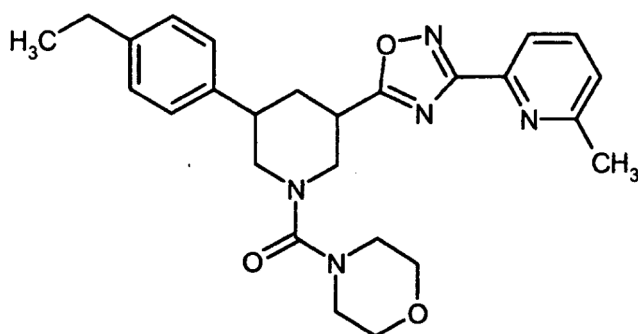
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 33 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-4-metilpiridin-2-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 35 mg (38 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 4,49 min; EM (ESIpos): m/z = 462 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,06 (dd, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,96 (c, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,03 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 52

- 10 4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(6-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



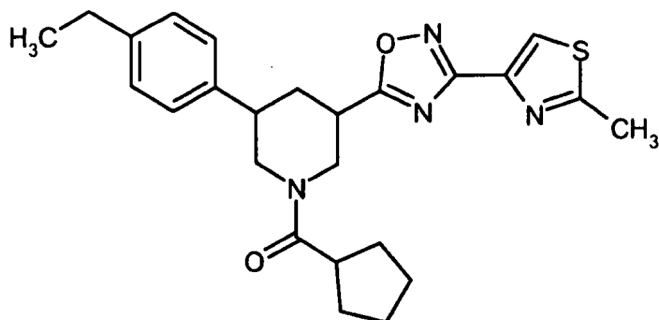
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 33 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-6-metilpiridin-2-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 44 mg (47 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 4,54 min; EM (ESIpos): m/z = 462 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,93-7,85 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,12 (t, 1H), 2,95 (c, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,05 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 53

- 20 1-(Ciclopentilcarbonyl)-3-(4-etilfenil)-5-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina [isómero cis racémico]



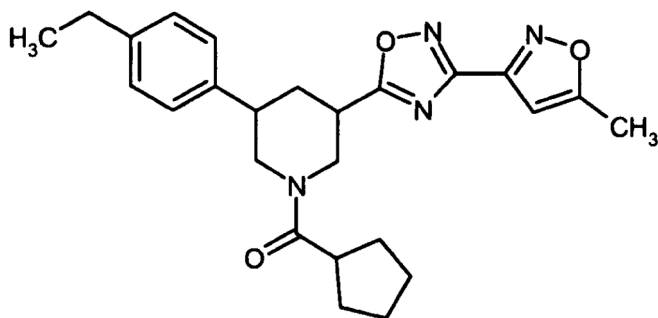
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 35 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2-metil-1,3-tiazol-4-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 36 mg (40 % del teórico).

5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,17 min; EM (ESIpos): m/z = 451 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,28 (s, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,19 (t, 2H), 4,94 (d ancho, 0,5H), 4,53 (d ancho, 0,5H), 4,47 (d ancho, 0,5H), 4,02 (d ancho, 0,5H), 3,48-3,37 (m, 1 H), 3,35-3,27 (m, 0,5H), 3,25-3,18 (m, 0,5H), 3,16-3,03 (m, 1 H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,58 (c, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 1H), 1,88-1,46 (m, 8H), 1,17 (t, 3H).

10 **Ejemplo 54**

1-(Ciclopentilcarbonyl)-3-(4-etilfenil)-5-[3-(5-metilisoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina [isómero cis racémico]



Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 31 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxipiridin-5-metilisoxazol-3-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 50 mg (58 % del teórico).

15

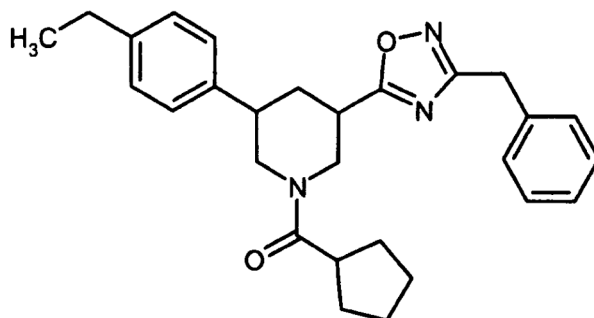
HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,23 min; EM (ESIpos): m/z = 435 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,27 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,94 (d ancho, 0,5H), 4,52 (d ancho, 0,5H), 4,48 (d ancho, 0,5H), 4,02 (d ancho, 0,5H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 0,5H), 3,25-3,18 (m, 0,5H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,19-2,02 (m, 1H), 1,88-1,47 (m, 8H), 1,17 (t, 3H).

20

Ejemplo 55

3-(3-Bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidina [isómero cis racémico]



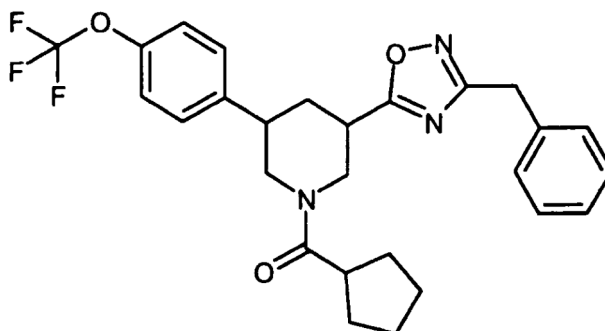
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 33 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2-feniletanoimidamida según el procedimiento general 1. 50 mg (56 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,48 min; EM (ESIpos): m/z = 444 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,35-7,28 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 4,84 (d ancho, 0,5H), 4,48 (d ancho, 0,5H), 4,36 (d ancho, 0,5H), 4,09 (s, 2H), 3,98 (d ancho, 0,5H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 1H), 1,84-1,45 (m, 8H), 1,16 (t, 3H),

10 **Ejemplo 56**

3-(3-Bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidina [isómero cis racémico]

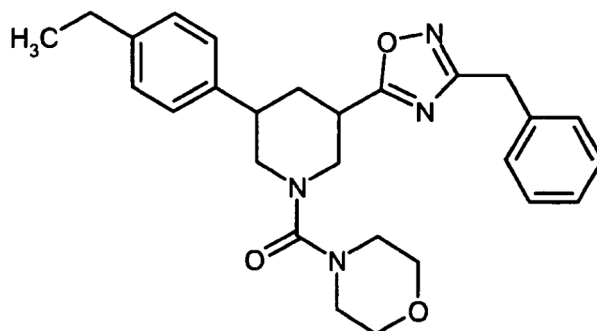


- 15 Se hicieron reaccionar 70 mg (0,18 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 24A) y 41 mg (0,27 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxi-2-feniletanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 55 mg (61 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 3,25 min; EM (ESIpos): m/z = 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

4-[[3-(3-Bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]morfolina [isómero cis racémico]



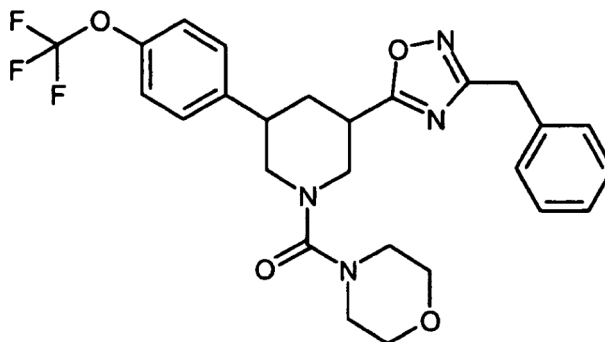
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 33 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2-feniletanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 43 mg (47 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 4,85 min; EM (ESIpos): m/z = 461 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,38-7,23 (m, 5H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,58-3,50 (m, 4H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 4H), 3,00 (t, 1H), 2,91 (c, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,56 (c, 2H), 2,27 (d ancho, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 58

- 10 4-({3-(3-Bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



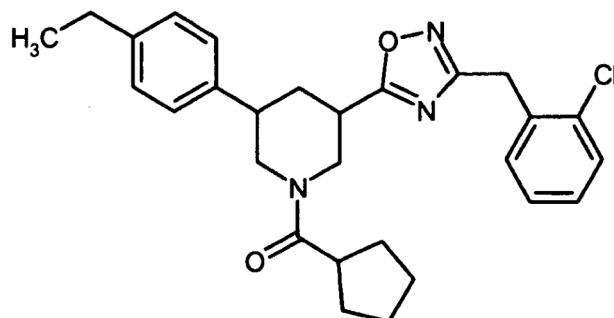
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 33 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2-feniletanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 46 mg (44 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,01 min; EM (ESIpos): m/z = 517 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,45 (d, 2H), 7,36-7,22 (m, 7H), 4,08 (s, 2H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,59 (d ancho, 1H), 3,59-3,51 (m, 4H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 4H), 3,02 (t, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,96 (c, 1H).

Ejemplo 59

- 20 3-[3-(2-Clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(ciclopentilcarbonil)-5-(4-etilfenil)piperidina [isómero cis racémico]



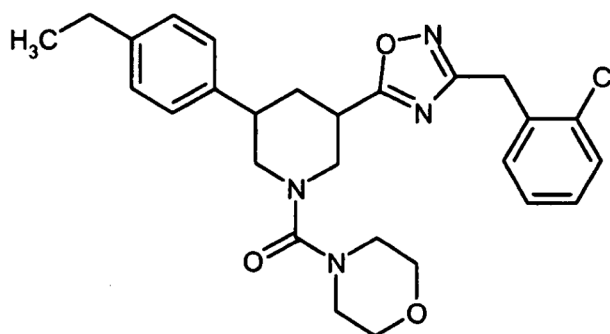
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 41 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-(2-clorofenil)-N'-hidroxietanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 21 mg (22 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,64 min; EM (ESIpos): m/z = 478 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,47 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,22-7,13 (m, 3H), 4,83 (d ancho, 0,5H), 4,48 (d ancho, 0,5H), 4,37 (d ancho, 0,5H), 4,21 (s, 2H), 3,98 (d ancho, 0,5H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1 H), 2,73-2,62 (m, 1 H), 2,57 (c, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 1 H), 1,84-1,45 (m, 8H), 1,16 (t, 3H).

10 **Ejemplo 60**

4-({3-[3-(2-Clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 41 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-(2-clorofenil)-N'-hidroxietanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 10 mg (10 % del teórico).

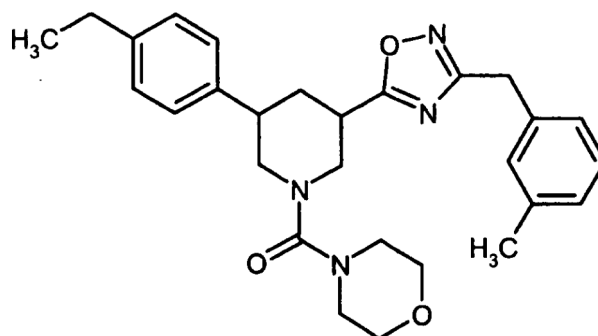
- 15

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,49 min; EM (ESIpos): m/z = 495 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,50-7,44 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,57-3,50 (m, 4H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 4H), 3,00 (t, 1H), 2,92 (c, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,56 (c, 2H), 2,27 (d ancho, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,16 (t, 3H).

20 **Ejemplo 61**

4-[[3-(4-Etilfenil)-5-[3-(3-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il]carbonil]morfolina [isómero cis racémico]



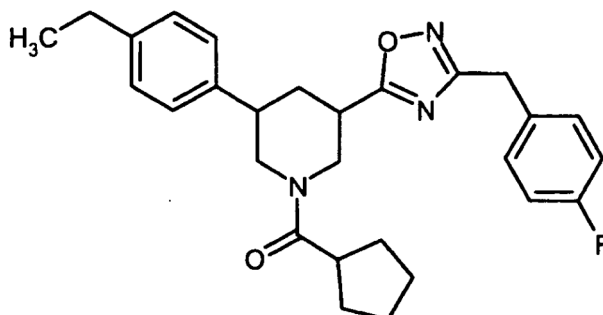
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 36 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2-(3-metilfenil)etanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 57 mg (60 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,26 min; EM (ESIpos): m/z = 475 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,25-7,13 (m, 5H), 7,13-7,04 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,57-3,51 (m, 4H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 4H), 3,00 (t, 1H), 2,91 (c, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (d ancho, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 62

- 10 1-(Ciclopentilcarbonil)-3-(4-etilfenil)-5-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidina [isómero cis racémico]



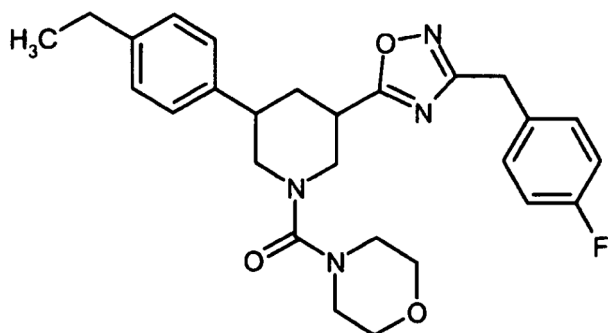
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(ciclopentilcarbonil)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 37mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-(4-clorofenil)-N'-hidroxietanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 22 mg (24 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,51 min; EM (ESIpos): m/z = 462 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,35 (dd, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,22-7,13 (5H), 4,84 (d ancho, 0,5H), 4,49 (d ancho, 0,5H), 4,37 (d ancho, 0,5H), 4,09 (s, 2H), 3,98 (d ancho, 0,5H), 3,38-3,28 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 1H), 1,85-1,44 (m, 8H), 1,16 (t, 3H).

- 20 **Ejemplo 63**

4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



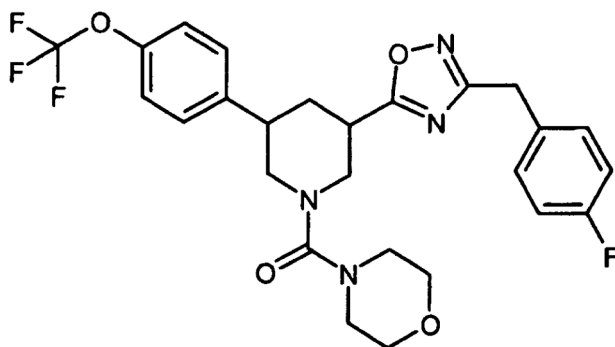
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 37mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-(4-fluorofenil)-N'-hidroxietanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 44 mg (45 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,14 min; EM (ESIpos): m/z = 479 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,39-7,30 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,18-7,10 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,57-3,51 (m, 4H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 4H), 3,00 (t, 1H), 2,92 (c, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,56 (c, 2H), 2,27 (d ancho, 1H), 1,92 (c, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 64

- 10 4-({3-[3-(3-Fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



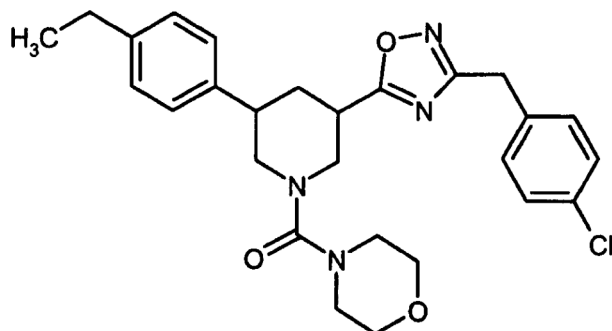
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 37 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-(4-fluorofenil)-N'-hidroxietanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 61 mg (57 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,02 min; EM (ESIpos): m/z = 535 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,45 (d, 2H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,15 (t, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,59 (d ancho, 1H), 3,59-3,51 (m, 4H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 4H), 3,02 (t, 1H), 3,00-2,91 (m, 2H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,96 (c, 1H).

- 20 **Ejemplo 65**

4-({3-[3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}carbonyl)morfolina [isómero cis racémico]



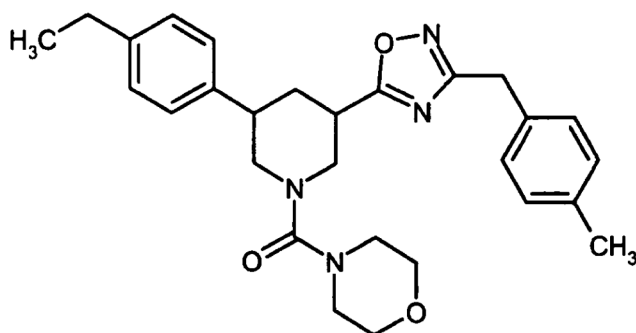
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 41 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-(4-clorofenil)-N'-hidroxietanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 62 mg (63 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,33 min; EM (ESIpos): m/z = 495 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,39 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,57-3,51 (m, 4H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 4H), 2,99 (t, 1H), 2,92 (c, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,56 (c, 2H), 2,27 (d ancho, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,16 (t, 3H),

Ejemplo 66

- 10 4-({[3-(4-Etilfenil)-5-[3-(4-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il]carbonil}morfolina [isómero cis racémico])



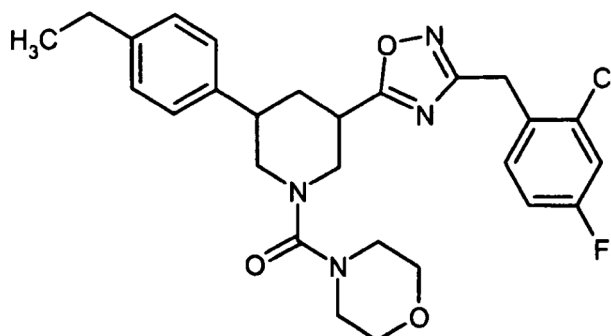
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 36 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2-(4-metilfenil)etanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 57 mg (60 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,31 min; EM (ESIpos): m/z = 475 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,23-7,10 (m, 8H), 4,02 (s, 2H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,57-3,50 (m, 4H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 4H), 2,99 (t, 1H), 2,91 (c, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,56 (c, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (d ancho, 1H), 1,92 (c, 1H), 1,16 (t, 3H),

Ejemplo 67

- 20 4-({[3-(2-Cloro-4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil}-morfolina [isómero cis racémico])



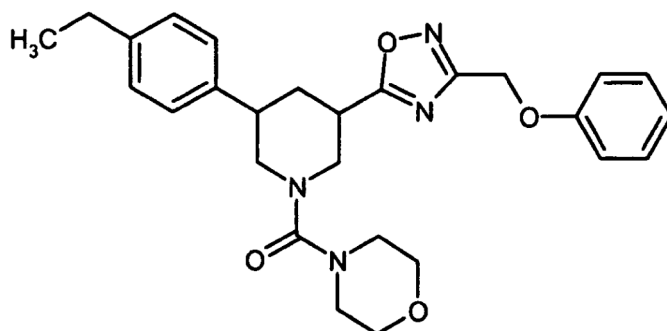
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 45 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxietanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 59 mg (57 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,29 min; EM (ESIpos): m/z = 513 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,53-7,45 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,58-3,51 (m, 4H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 4H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,56 (c, 2H), 2,27 (d ancho, 1H), 1,92 (c, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 68

- 10 4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-fenoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



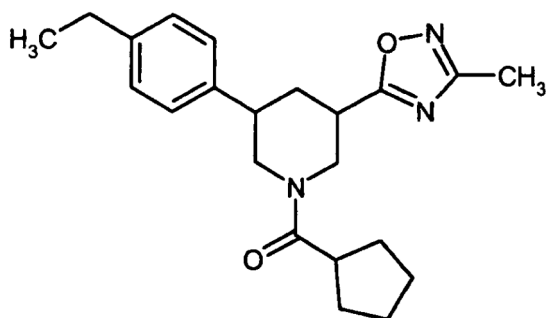
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 37 mg (1,22 mmol, 1,1 eq.) de -N'-hidroxi-2-fenoxietanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 40 mg (42 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,06 min; EM (ESIpos): m/z = 477 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,32 (t, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,99 (t, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,02 (d ancho, 1H), 3,60 (d ancho, 1H), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 4H), 3,06 (t, 1H), 2,93 (c, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 1,98 (c, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 69

- 20 1-(Ciclopentilcarbonyl)-3-(4-etilfenil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero cis racémico]



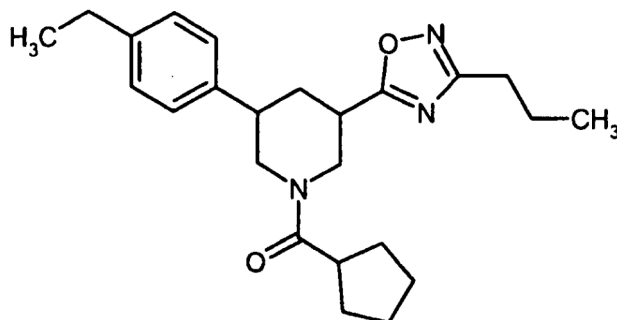
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 24 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxietanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 58 mg (79 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,04 min; EM (ESIpos): m/z = 368 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,25 (d, 1H), 7,23-7,14 (m, 3H), 4,85 (d ancho, 0,5H), 4,50 (d ancho, 0,5H), 4,38 (d ancho, 0,5H), 3,99 (d ancho, 0,5H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,86-1,47 (m, 8H), 1,17 (t, 3H).

10 **Ejemplo 70**

1-(Ciclopentilcarbonyl)-3-(4-etilfenil)-5-(3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina [isómero cis racémico]



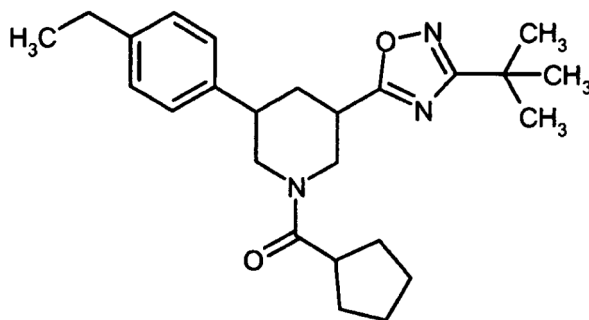
- 15 Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 22 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxibutanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 12 mg (15 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,41 min; EM (ESIpos): m/z = 396 [M+H]⁺.

- 20 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,30-7,13 (m, 4H), 4,85 (d ancho, 0,5H), 4,50 (d ancho, 0,5H), 4,38 (d ancho, 0,5H), 3,99 (d ancho, 0,5H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,14-3,00 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,57 (c, 2H), 2,34-2,25 (m, 1 H), 2,10-1,93 (m, 1 H), 1,86-1,45 (m, 8H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 0,92(t, 3H),

Ejemplo 71

3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidina [isómero cis racémico]



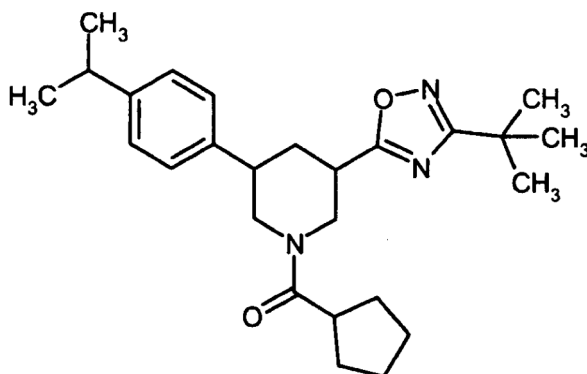
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 26 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2,2-dimetilpropanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 49 mg (60 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,63 min; EM (ESIpos): m/z = 410 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,26 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 3H), 4,85 (d ancho, 0,5H), 4,49 (d ancho, 0,5H), 4,37 (d ancho, 0,5H), 3,99 (d ancho, 0,5H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,14-3,01 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 1H), 1,85-1,44 (m, 8H), 1,31 (s, 9H), 1,17 (t, 3H).

10 **Ejemplo 72**

cis-(3,5)-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(1-(metiletil)-fenil)]piperidina [isómero cis racémico]

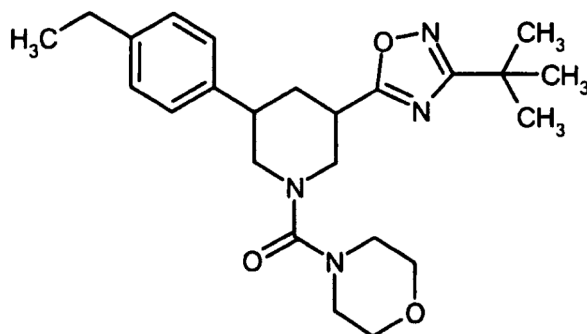


- 15 Se hicieron reaccionar 73 mg (0,21 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-[4-(1-(metiletil)fenil)]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 12A) y 37 mg (0,32 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxi-2,2-dimetilpropanoimidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 29 mg (33 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,88 min; EM (ESIpos): m/z = 424 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

4-[[3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il]carbonyl]-morfolina [isómero cis racémico]



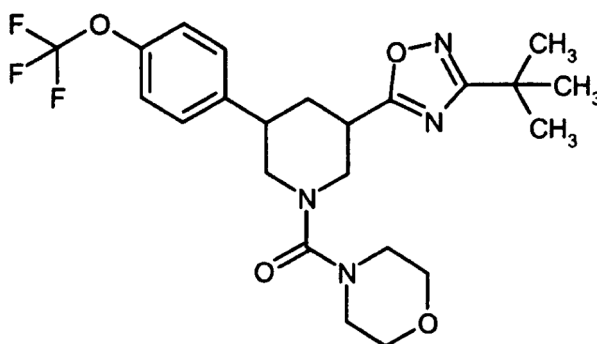
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 26 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2,2-dimetilpropanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 60 mg (70 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 4,90 min; EM (ESIpos): m/z = 427 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,22 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,59 (d ancho, 1H), 3,59-3,50 (m, 4H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 4H), 2,99 (c, 2H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,94 (c, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,16 (t, 3H),

Ejemplo 74

- 10 4-({3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



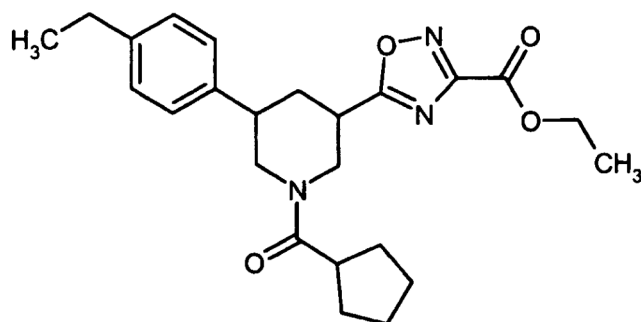
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 26 mg (0,22 mmol) de N'-hidroxi-2,2-dimetilpropanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 68 mg (70 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,08 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,60 (d ancho, 1H), 3,59-3,51 (m, 4H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 4H), 3,09-2,91 (m, 3H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,96 (c, 1H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 75

- 20 Éster etílico del ácido 5-[1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico [isómero cis racémico]



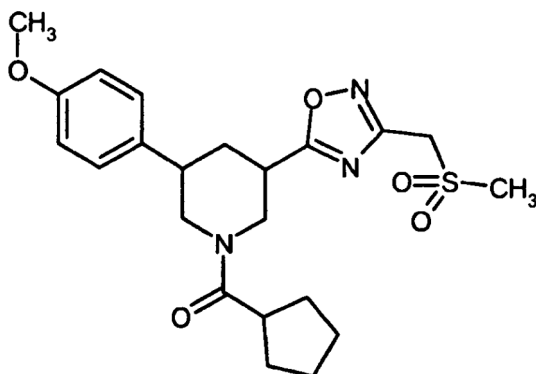
Se hicieron reaccionar 198 mg (0,60 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 87mg (0,66 mmol, 1,1 eq.) de éster etílico del ácido 2-amino(hidroximino)etanoico según el procedimiento general 1. Rendimiento: 73 mg (27 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,28 min; EM (ESIpos): m/z = 426 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,30-7,12 (m, 4H), 4,89 (d ancho, 0,5H), 4,50 (d ancho, 0,5H), 4,47-4,37 (m, 2,5H), 4,01 (d ancho, 0,5H), 3,52-3,32 (m, 1H), 3,20 (t, 1H), 3,14-3,00 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,18-1,99 (m, 1H), 1,89-1,43 (m, 8H), 1,33 (t, 3H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 76

- 10 cis-(3,5)-1-(Ciclopentilcarbonyl)-3-(4-metoxifenil)-5-{3-[(metilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidina [isómero cis racémico]

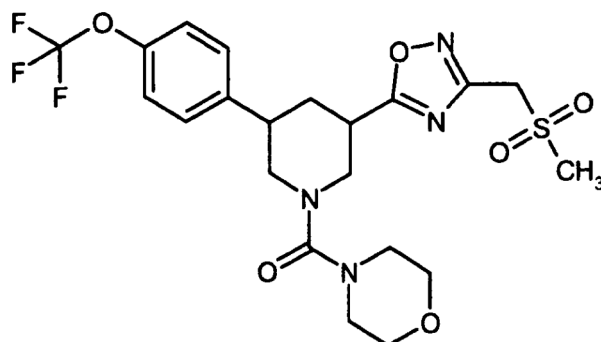


- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,27 mmol) de ácido cis-(3,5)-1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-metoxifenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 30A) y 63 mg (0,41 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxi-2-(metilsulfonil)etanoimidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 17 mg (14 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,88 min; EM (ESIpos): m/z = 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

4-[(3-{3-[(Metilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il)carbonyl]morfolin [isómero cis racémico]



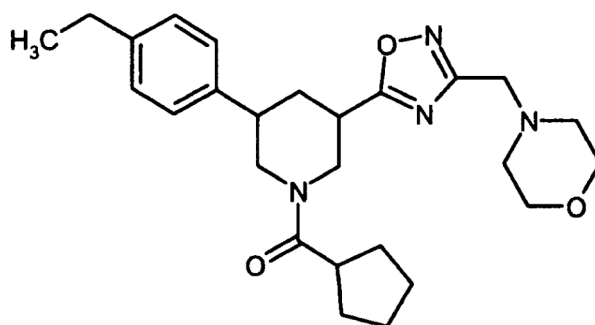
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 33 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2-(metilsulfonil)etanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 50 mg (48 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,37 min; EM (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,03 (d ancho, 1H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,07 (t, 1H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,35 (d ancho, 1H), 2,00 (c, 1H),

Ejemplo 78

- 10 4-({5-[1-(Ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-metil)-morfolina [isómero cis racémico]



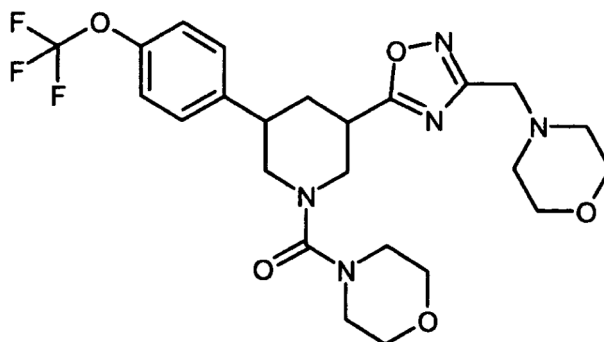
Se hicieron reaccionar 66 mg (0,20 mmol) de 1-(ciclopentilcarbonyl)-5-(4-etilfenil)piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 7A) y 35 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2-morfolin-4-iletanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 7 mg (8 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,46 min; EM (ESIpos): m/z = 453 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,30-7,13 (m, 4H), 4,89 (d ancho, 0,5H), 4,51 (d ancho, 0,5H), 4,40-4,37 (m, 2,5H), 4,01 (d ancho, 0,5H), 3,43-3,30 (m, 1H), 3,24 (t, 1H), 3,14-3,00 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,77-2,61 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,11-1,94 (m, 1H), 1,87-1,44 (m, 8H), 1,33 (t, 3H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 79

- 20 4-[(5-{1-(Morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]morfolina [isómero cis racémico]



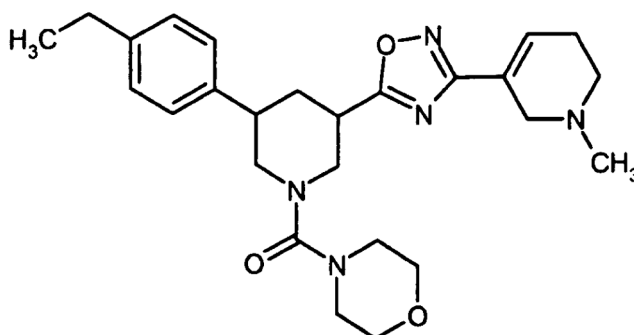
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 35 mg (0,22 mmol) de N'-hidroxi-2-morfolin-4-iletanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 28 mg (26 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,13 min; EM (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,59-3,52 (m, 4H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 4H), 3,05 (t, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 1,98 (c, 1H).

Ejemplo 80

- 10 4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonyl)morfolina [isómero cis racémico]

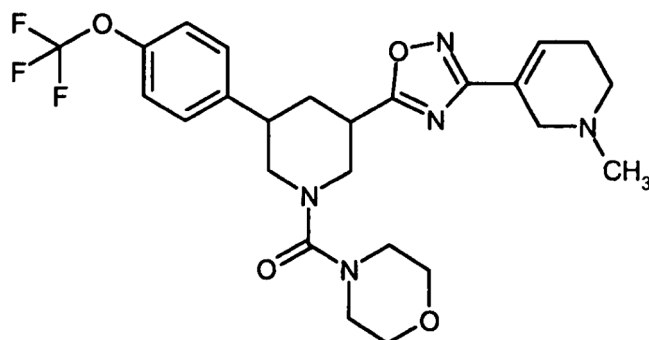


- 15 Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 34 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboximidamida según el procedimiento general 1 [P. Sauerberg y col., J. Med. Chem, 1991, 34, 687-692]. Rendimiento: 35 mg (38 % del teórico) HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,17 min; EM (ESIpos): m/z = 466 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,01 (d ancho, 1H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 6H), 3,03 (t, 1H), 2,95 (c, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 2,38-2,26 (m, 6H), 1,97 (c, 1H), 1,16 (t, 3H).

- 20 **Ejemplo 81**

4-({3-[3-(1-Metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}carbonyl)morfolina [isómero cis racémico]



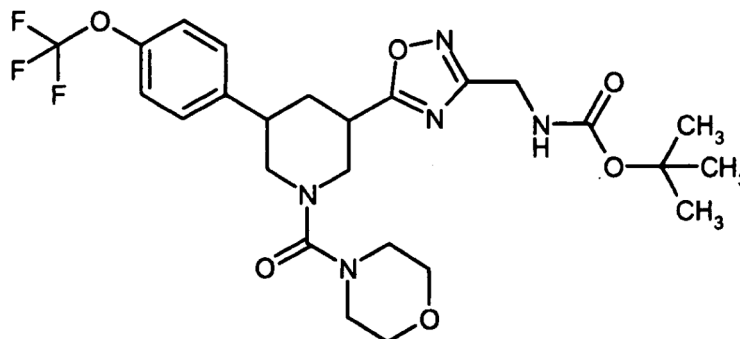
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido (morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 34 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboximidamida según el procedimiento general 1 [P. Sauerberg y col., J. Med. Chem, 1991, 34, 687-692]. Rendimiento: 23 mg (22 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,21 min; EM (ESIpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,01 (d ancho, 1H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 6H), 3,05 (t, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 6H), 1,99 (c, 1H).

10 **Ejemplo 82**

Carbamato de [(5-{1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-terc-butilo [isómero cis racémico]



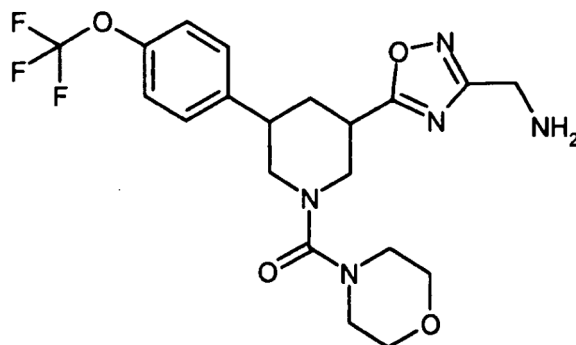
Se hicieron reaccionar 161 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 83 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de carbamato de [(2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-terc-butilo según el procedimiento general 1. Rendimiento: 127 mg (57 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,73 min; EM (ESIpos): m/z = 556 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,52-7,44 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 4,23 (d, 1H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 4H), 3,04 (t, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,98 (c, 1H), 1,38 (s, 9H).

20 **Ejemplo 83**

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



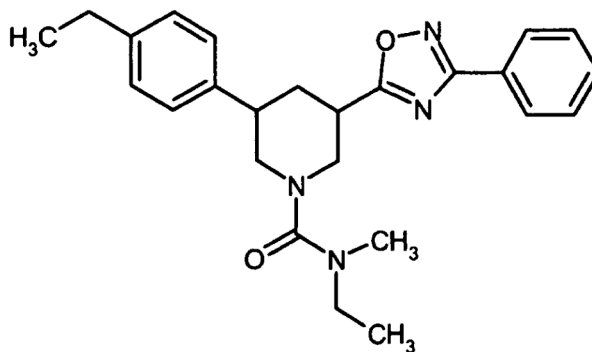
Se hizo reaccionar una solución de 111 mg (0,2 mmol) de carbamato de [(5-{1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-terc-butilo (Ejemplo 82) en 3 ml de diclorometano a TA con un total de 185 μ l (2,4 mmol, 12 eq.) de ácido trifluoroacético y, a continuación, se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Reprosil 018, 10 μ m, 250 mm x 30 mm; eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de trietilamina de gradiente). Rendimiento: 76 mg (83 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 456 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 4H), 3,04 (t, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 1,98 (c, 1H), 1,98-1,83 (s ancho, 2H),

Ejemplo 84

Amida del ácido N-etil-3-(4-etilfenil)-N-metil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carboxílico [isómero cis racémico]



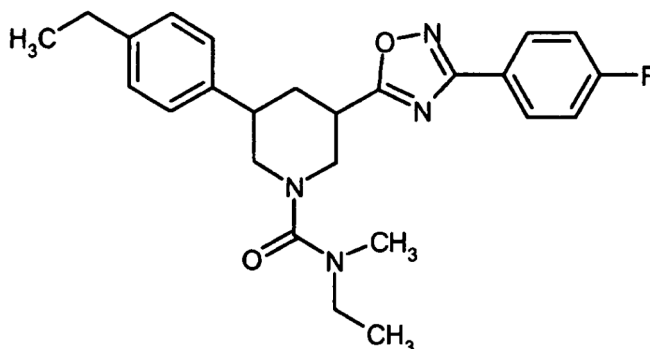
Se hicieron reaccionar 64 mg (0,20 mmol) de 1-[etil(metil)carbamoi]-5-(4-etilfenil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 45A) y 30 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxibencencarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 12 mg (14 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,36 min; EM (ESIpos): m/z = 419 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05-8,00 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,01 (d ancho, 1H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,17 (c, 2H), 3,06 (t, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,03 (c, 1H), 1,17 (t, 3H), 1,08 (t, 3H).

Ejemplo 85

Amida del ácido N-etil-3-(4-etilfenil)-5-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N-metilpiperidin-1-carboxílico [isómero cis racémico]



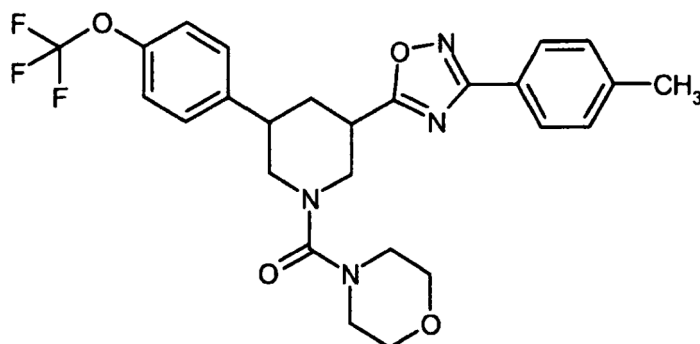
Se hicieron reaccionar 64 mg (0,20 mmol) de ácido 1-[etil(metil)carbamoil]-5-(4-etilfenil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 45A) y 34 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 4-fluoro-N'-hidroxibencencarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 46 mg (52 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,40 min; EM (ESIpos): m/z = 437 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,12-8,04 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,01 (d ancho, 1 H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,17 (c, 2H), 3,05 (t, 1 H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,57 (c, 2H), 2,37 (d ancho, 1 H), 2,03 (c, 1H), 1,17 (t, 3H), 1,08 (t, 3H),

Ejemplo 86

- 10 4-({3-[3-(4-Metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



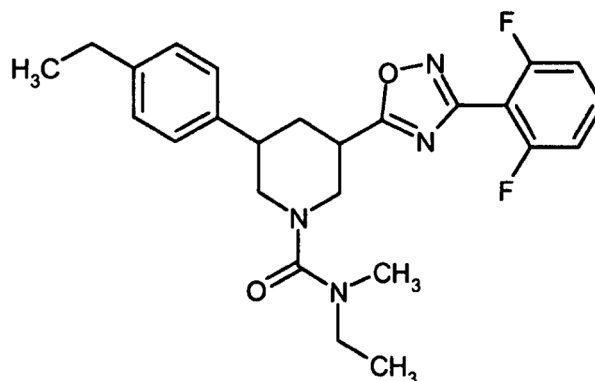
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 33 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-4-metilbencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 68 mg (66 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,25 min; EM (ESIpos): m/z = 517 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,90 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1 H), 3,62-3,54 (m, 4H), 3,54-3,44 (m, 1 H), 3,27-3,18 (m, 4H), 3,13 (t, 1 H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1 H), 2,39 (s, 3H), 2,06 (c, 1H).

- 20 **Ejemplo 87**

Amida del ácido 3-[3-(2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N-etil-5-(4-etilfenil)-N-metilpiperidin-1-carboxílico [isómero cis racémico]



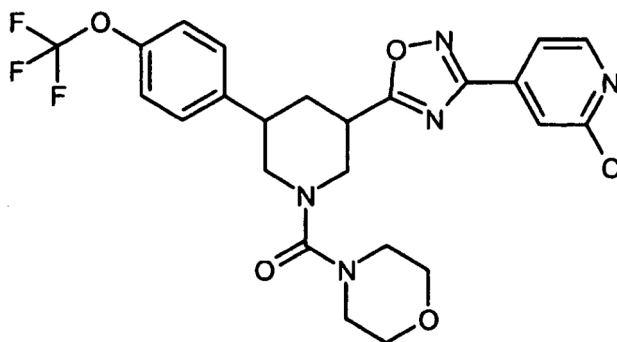
Se hicieron reaccionar 64 mg (0,20 mmol) de ácido 1-[etil(metil)carbamoil]-5-(4-etilfenil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 45A) y 38 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2,6-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 23 mg (26 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,18 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,77-7,68 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,01 (d ancho, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,17 (c, 2H), 3,05 (t, 1 H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,57 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1 H), 2,03 (c, 1 H), 1,17 (t, 3H), 1,07 (t, 3H).

Ejemplo 88

- 10 4-({3-[3-(2-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



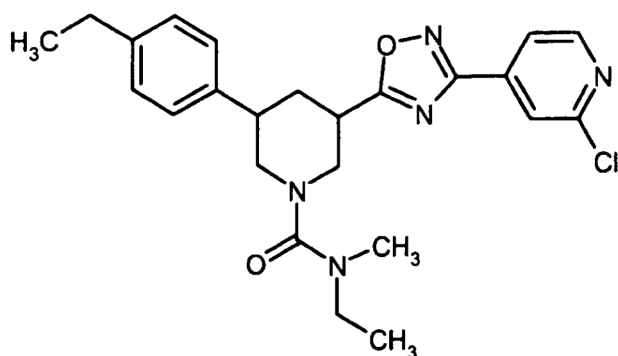
- 15 Se hicieron reaccionar 600 mg (1,49 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 281 mg (1,64 mmol, 1,1 eq.) de 2-cloro-N'-hidroxipiridin-4-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 315 mg (39 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,96 min; EM (ESIpos): m/z = 538 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,65 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,62-3,50 (m, 5H), 3,27-3,18 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,08 (c, 1H).

- 20 **Ejemplo 89**

Amida del ácido 3-[3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N-etil-5-(4-etilfenil)-N-metilpiperidin-1-carboxílico [isómero cis racémico]



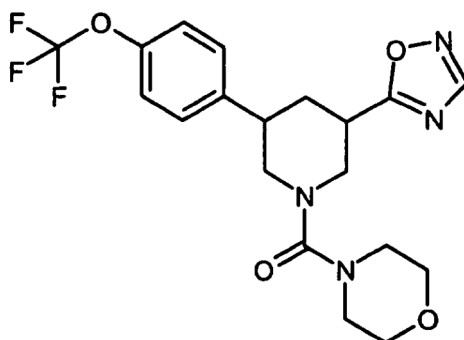
Se hicieron reaccionar 64 mg (0,20 mmol) de ácido 1-[etil(metil)carbamoil]-5-(4-etilfenil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 45A) y 38 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-cloro-N'-hidroxipiridin-4-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 13 mg (14 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,22 min; EM (ESIpos): m/z = 454 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,65 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,02 (d ancho, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,17 (c, 2H), 3,06 (t, 1H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,05 (c, 1H), 1,17 (t, 3H), 1,08 (t, 3H).

Ejemplo 90

- 10 4-({3-(1,2,4-Oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



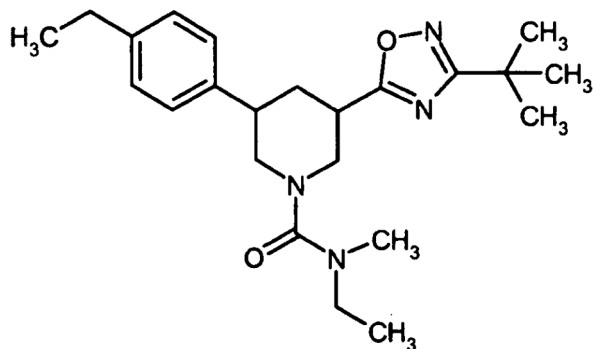
El compuesto del epígrafe se aisló a partir de la reacción del Ejemplo 92 con hidróxido de litio en tetrafurano/agua a temperatura ambiente. Rendimiento: 9 mg (57 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2B): Tr = 1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 427 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,02-11,82 (s ancho, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,80 (d ancho, 1H), 3,61-3,52 (m, 5H), 3,22-3,13 (m, 4H), 2,92-2,77 (m, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,10 (d ancho, 1H), 1,80 (c, 1H).

Ejemplo 91

Amida del ácido 3-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-etil-5-(4-etilfenil)-N-metilpiperidin-1-carboxílico [isómero cis racémico]



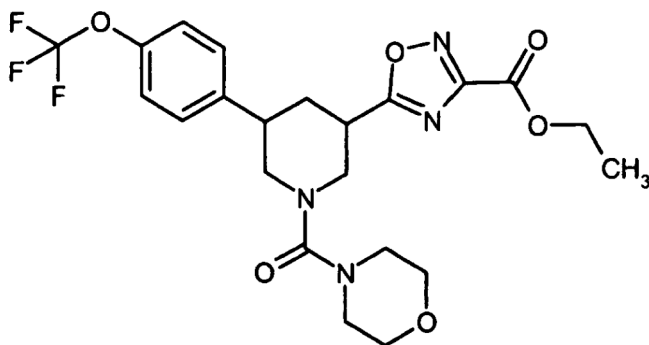
Se hicieron reaccionar 64 mg (0,20 mmol) de ácido 1-[etil(metil)carbamoil]-5-(4-etilfenil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 45A) y 26 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2,2-dimetilpropanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 52 mg (65 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,30 min; EM (ESIpos): m/z = 399 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,22 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,91 (d ancho, 1H), 3,53 (d ancho, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,15 (c, 2H), 3,00-2,80 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,57 (c, 2H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,93 (c, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,16 (t, 3H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 92

- 10 Éster metílico del ácido 5-{1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico [isómero cis racémico]



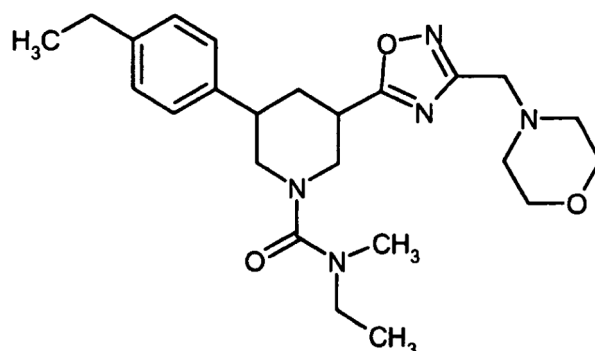
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 29 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de éster etílico del ácido 2-amino(hidroxiimino)etanoico según el procedimiento general 1. Rendimiento: 24 mg (22 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,69 min; EM (ESIpos): m/z = 499 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,48 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,41 (c, 2H), 4,03 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,60-3,47 (m, 5H), 3,25-3,17 (m, 4H), 3,10 (t, 1H), 3,05-2,94 (m, 2H), 2,35 (d ancho, 1H), 2,03 (c, 1H), 1,33 (t, 3H).

Ejemplo 93

- 20 Amida del ácido N-etil-3-(4-etilfenil)-N-metil-5-[3-(morfolin-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carboxílico [isómero cis racémico]



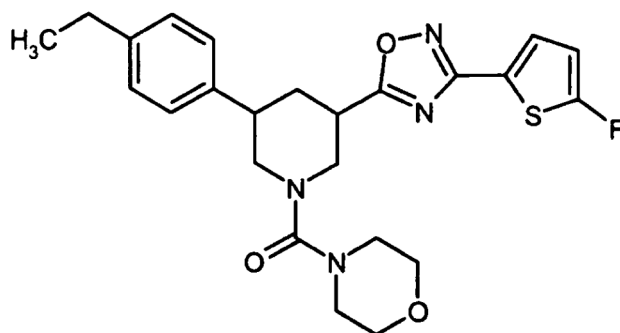
Se hicieron reaccionar 63 mg (0,20 mmol) de 1-[etil(metil)carbamoil]-5-(4-etilfenil)-piperidin-3-carboxílico (**Ejemplo 45A**) y 35 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2-morfolin-4-etanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 5 mg (5 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,24 min; EM (ESIpos): m/z = 442 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,22 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,93 (d ancho, 1 H), 3,64 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 5H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,06 (c, 2H), 2,97 (t, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,57 (c, 2H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 94

- 10 4-[[3-(4-Etilfenil)-5-[3-(5-fluorotiofeno-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il]carbonil]morfolina [isómero cis racémico]



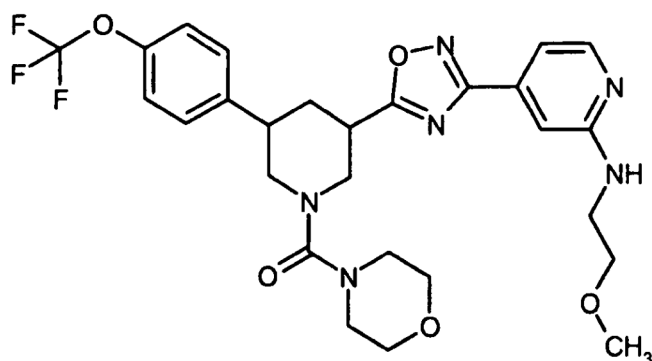
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 35 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 5-fluoro-N'-hidroxitiofeno-2-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 51 mg (54 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,11 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,56 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 4H), 3,08 (t, 1H), 2,96 (c, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,57 (c, 1H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,01 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 95

- 20 N-(2-Metoxietil)-4-(5-{1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piridin-2-amina [isómero cis racémico]



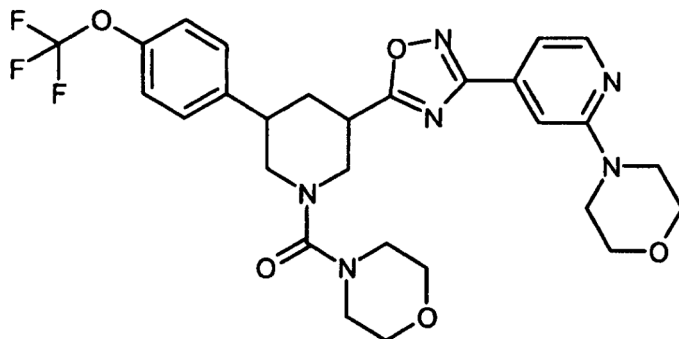
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,13 mmol) de 4-((3-((2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)morfolina (Ejemplo 88) en 1,2 ml de 2-metoxietilamina según el procedimiento general 3. Rendimiento: 31 mg (43 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,28 min; EM (ESIpos): m/z = 577 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,12 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,64 d ancho, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,46-3,43 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,11 (t, 1 H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,39 (d ancho, 1 H), 2,05 (c, 1 H).

Ejemplo 96

- 10 4-[4-(5-{1-(Morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]morfolina [isómero cis racémico]



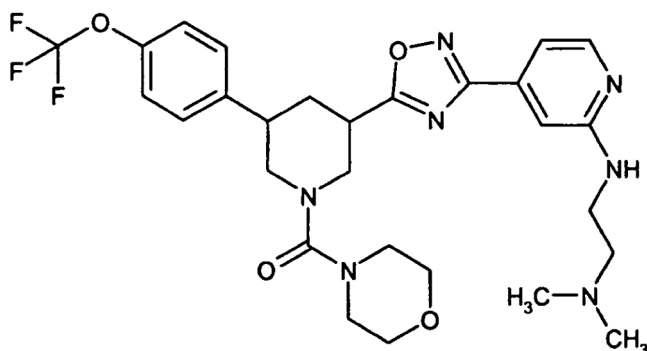
- 15 Se hicieron reaccionar 69 mg (0,13 mmol) de 4-((3-((2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)morfolina (Ejemplo 88) en 0,6 ml de morfolina según el procedimiento general 3. Rendimiento: 38 mg (50 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,29 min; EM (ESIpos): m/z = 589 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,31 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,76-3,68 (m, 4H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,54-3,47 (m, 5H), 3,27-3,18 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,39 (d ancho, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H).

- 20 **Ejemplo 97**

N,N-Dimetil-N'-[4-(5-{1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]etano-1,2-diamina [isómero cis racémico]



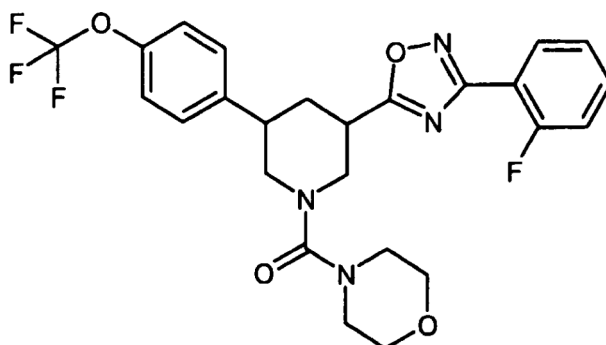
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,13 mmol) de 4-({3-[3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)morfolina (Ejemplo 88) en 0,6 ml de N,N-dimetilendiamina según el procedimiento general 3. Rendimiento: 8 mg (10 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 4,09 min; EM (ESIpos): m/z = 590 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,15 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,65 (d ancho, 1H), 3,64-3,57 (m, 4H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,39 (c, 2H), 3,28-3,20 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,07 (c, 1H).

Ejemplo 98

- 10 4-({3-[3-(2-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1 -il}carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



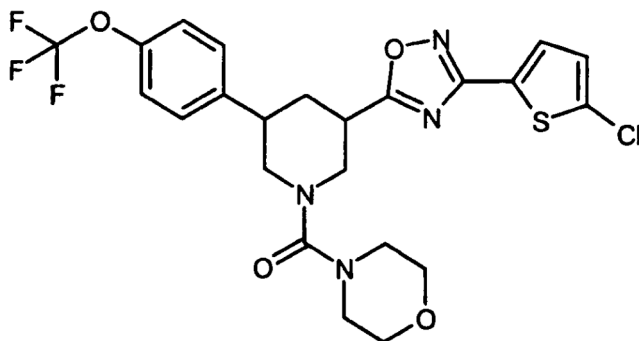
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 42 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 59 mg (57 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,11 min; EM (ESIpos): m/z = 521 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,03 (dt, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,53-7,39 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H).

- 20 **Ejemplo 99**

4-({3-[3-(5-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



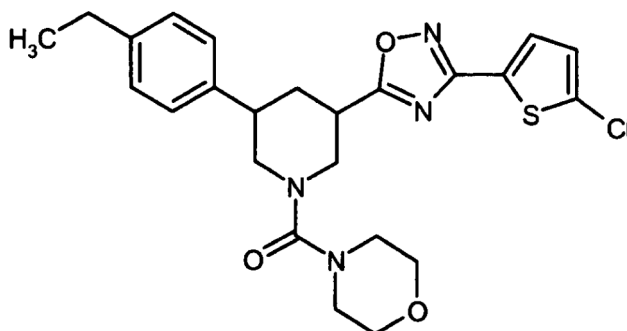
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 39 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 5-cloro-N'-hidroxitiofeno-2-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 57 mg (53 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,47 min; EM (ESIpos): m/z = 543 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,69 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,37-7,31 (m, 3H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H).

Ejemplo 100

- 10 4-({3-[3-(5-clorotiofeno-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(etilfenil)piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



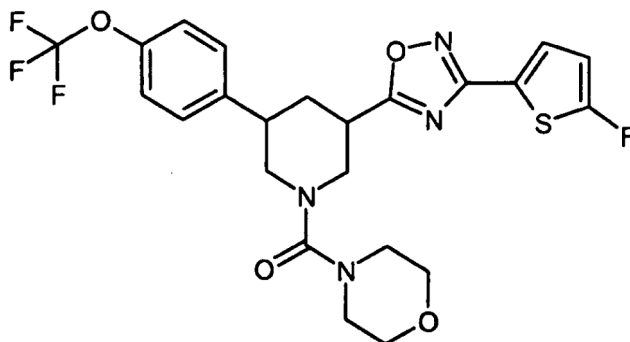
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 39 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 5-cloro-N'-hidroxitiofeno-2-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 60 mg (62 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,51 min; EM (ESIpos): m/z = 487 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,70 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 4H), 3,09 (t, 1H), 2,98 (t, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,01 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 101

- 20 4-({3-[3-(5-Fluorotiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



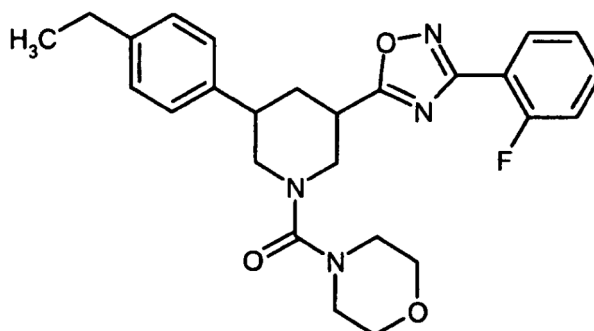
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 35 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 5-fluoro-N'-hidroxitiofeno-2-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 61 mg (58 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,27 min; EM (ESIpos): m/z = 527 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,56 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,61-3,53 (m, 4H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 4H), 3,10 (t, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,03 (c, 1H).

Ejemplo 102

- 10 4-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



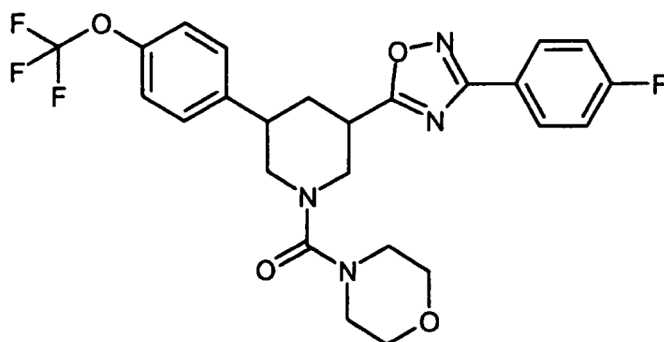
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 38A) y 34 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 2-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 39 mg (42 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,14 min; EM (ESIpos): m/z = 465 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,03 (dt, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,59-3,54 (m, 4H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 2,99 (t, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 103

- 20 4-({3-[3-(4-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)morfolina [isómero cis enantioméricamente puro]

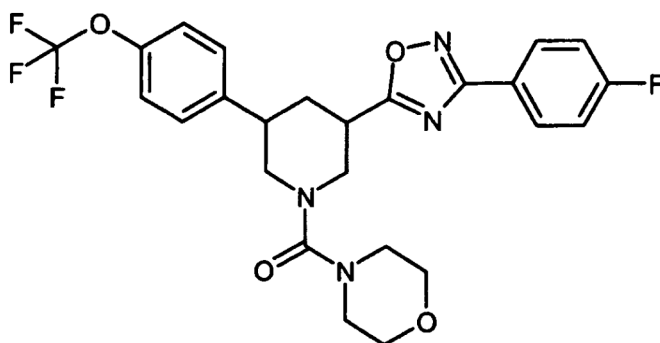


La separación de enantiómeros de 44 mg del racemato del Ejemplo 34 según el procedimiento 6D proporcionó 18 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 103 (enantiómero 1) y 19 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 104 (enantiómero 2).

- 5 HPLC (Procedimiento 4E) Tr = 10,16 min; EM (ESIpos): m/z = 521 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

4-({3-[3-(4-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1 -il}carbonil)morfolina [isómero cis enantioméricamente puro]

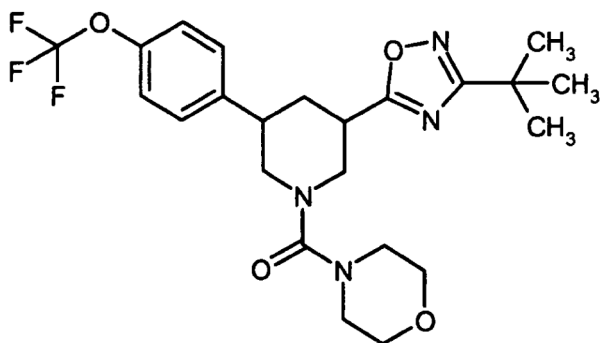


- 10 La separación de enantiómeros de 44 mg del racemato del Ejemplo 34 según el procedimiento 2D proporcionó 18 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 103 (enantiómero 1) y 19 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 104 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 4E): Tr = 12,64 min; EM (ESIpos): m/z = 521 [M+H]⁺.

Ejemplo 105

- 15 4-({3-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)morfolina [isómero cis enantioméricamente puro]

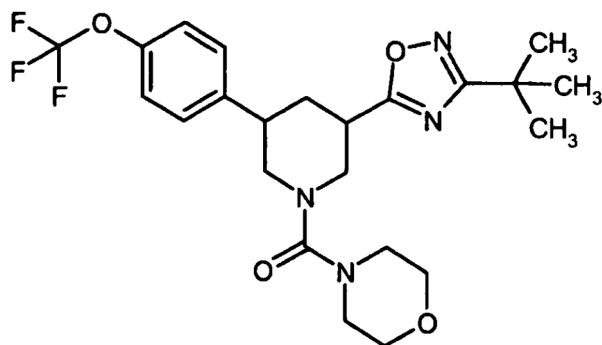


La separación de enantiómeros de 57 mg del racemato del Ejemplo 74 según el procedimiento 7D proporcionó 23 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 105 (enantiómero 1) y 26 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 106 (enantiómero 2).

- 5 HPLC (Procedimiento 3E): Tr = 4,68 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 106

4-({3-(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)morfolina [isómero cis enantioméricamente puro]



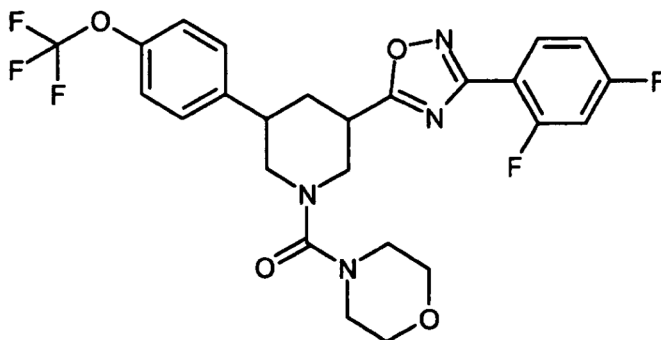
- 10 La separación de enantiómeros de 57 mg del racemato del Ejemplo 74 según el procedimiento 6D proporcionó 23 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 105 (enantiómero 1) y 26 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 106 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 3E)

Tr = 5,34 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 107**

4-({3-[3-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1 -il}carbonil)morfolina [isómero cis enantioméricamente puro]

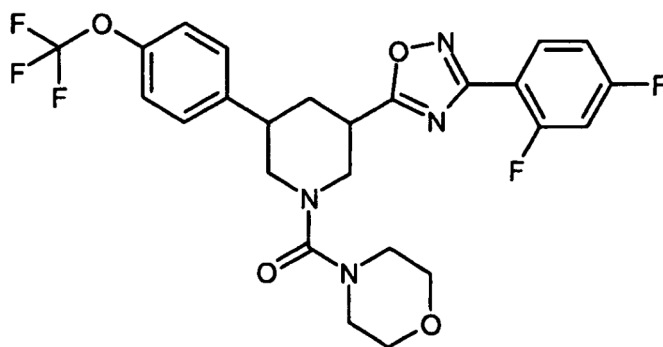


La separación de enantiómeros de 40 mg del racemato del Ejemplo 38 según el procedimiento 4D proporcionó 14 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 107 (enantiómero 1) y 14 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 108 (enantiómero 2).

- 5 HPLC (Procedimiento 1E): Tr = 6,89 min; EM (ESIpos): m/z = 539 [M+H]⁺.

Ejemplo 108

4-({3-[3-(2,4-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1 -il}carbonil)morfolina [isómero cis enantioméricamente puro]

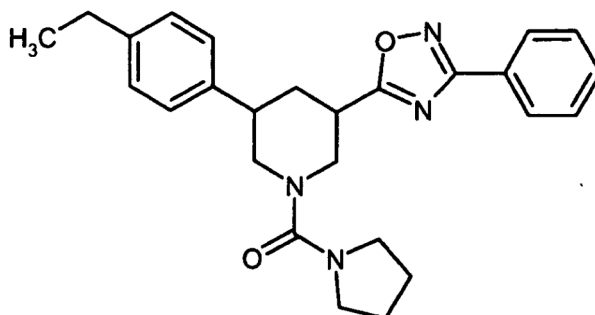


- 10 La separación de enantiómeros de 40 mg del racemato del Ejemplo 38 según el procedimiento 4D proporcionó 14 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 107 (enantiómero 1) y 14 mg del compuesto del epígrafe del Ejemplo 108 (enantiómero 2).

HPLC (Procedimiento 1E): Tr = 8,40 min; EM (ESIpos): m/z = 539 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

- 15 3-(4-Etilfenil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidina [isómero cis racémico]



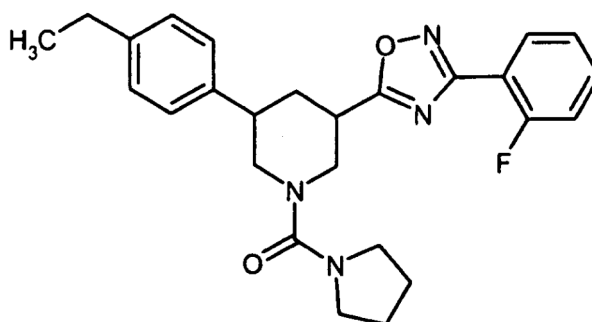
Se hicieron reaccionar 73 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 41A) y 33 mg (0,24 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 32 mg (33 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,39 min; EM (ESIpos): m/z = 431 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05-8,00 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,16 (d ancho, 1H), 3,72 (d ancho, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,06 (t, 1H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,58 (c, 2H), 2,39 (d ancho, 1H), 2,05 (c, 1H), 1,82-1,71 (m, 4H), 1,17 (t, 3H),

Ejemplo 110

3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-piperidina [isómero cis racémico]



10

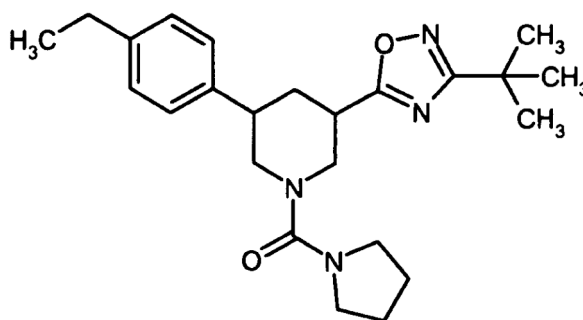
Se hicieron reaccionar 73 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 41A) y 47 mg (0,24 mmol, 1,1 eq.) de 2-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 46 mg (47 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,29 min; EM (ESIpos): m/z = 449 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,04 (dt, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,17 (d ancho, 1H), 3,72 (d ancho, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,06 (t, 1H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,58 (c, 2H), 2,39 (d ancho, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 4H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 111

3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etilfenil)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidina [isómero cis racémico]



20

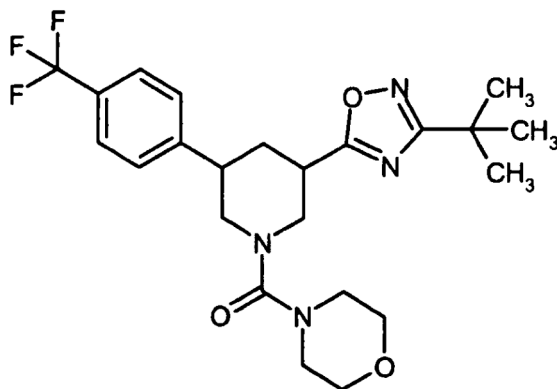
Se hicieron reaccionar 73 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 41A) y 35 mg (0,24 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2,2-dimetilpropanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 71 mg (79 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr = 5,32 min; EM (ESIpos): m/z = 411 [M+H]⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,23 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,69 (d ancho, 1H), 3,41-3,30 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,96 (t, 1H), 2,91 (t, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,57(d, 2H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,94 (c, 1H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,30 (s, 9H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 112

4-({3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



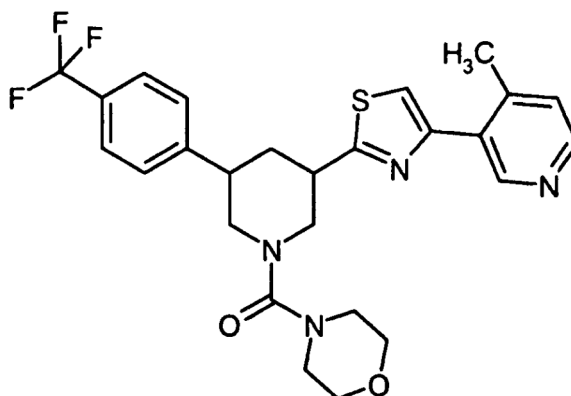
- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,65 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 49A) y 83 mg (0,71 mmol, 1,1 eq.) de N'-hidroxi-2,2-dimetilpropanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 70 mg (70 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,51 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,40 (tt, 1H), 3,22-3,19 (m, 4H), 3,09-3,02 (3H), 2,33 (d ancho, 1H), 2,01 (c, 1H), 1,30 (s, 9H).

10 **Ejemplo 113**

4-({3-[4-(4-Metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



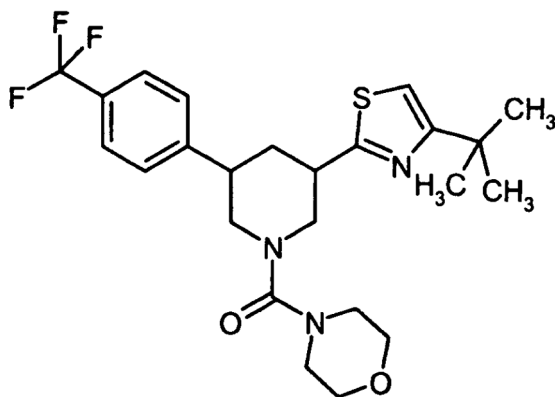
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,224 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxioamida (Ejemplo 53A) y 67 mg (0,269 mmol) de clorhidrato de 2-bromo-1-(4-metilpiridin-3-il)etanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 13 mg (12 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 517 [M+H]⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,75 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d ancho, 2H), 7,60 (d ancho, 2H), 7,33 (d, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,68 (d ancho, 1H), 3,58-3,56 (m, 4H), 3,46 (tt, 1H), 3,22-3,19 (m, 4H), 3,13-3,01 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (c, 1H).

Ejemplo 114

4-({3-(4-terc-Butil-1,3-tiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



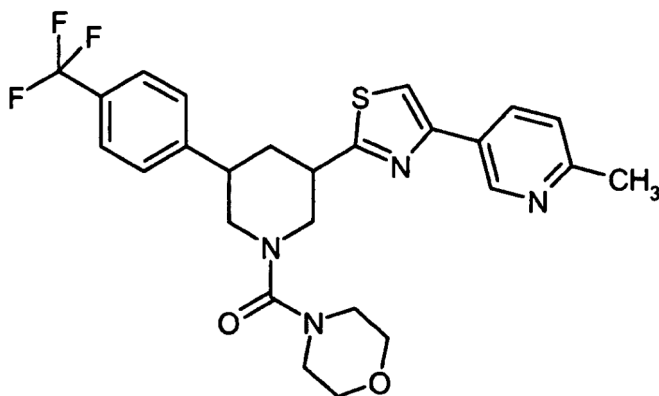
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,224 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 48 mg (0,269 mmol) de 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 19 mg (17 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,52 min; EM (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,70 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,65 (d ancho, 1H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,20-3,18 (m, 4H), 3,05 (d, 2H), 2,97 (t, 1H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,95 (c, 1H), 1,28 (s, 9H), 1 H no se asignó.

Ejemplo 115

- 10 4-({3-[4-(6-Metilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



Se hicieron reaccionar 100 mg (0,224 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 58 mg (0,269 mmol) de 2-bromo-1-(6-metilpiridin-3-il)etanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 18 mg (15 % del teórico).

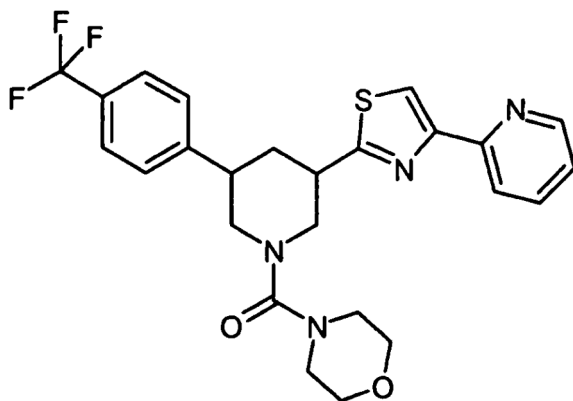
- 15

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,31 min; EM (ESIpos): m/z = 517 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d ancho, 2H), 7,60 (d ancho, 2H), 7,33 (d, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,68 (d ancho, 1H), 3,58-3,56 (m, 4H), 3,48 (tt, 1H), 3,22-3,19 (m, 4H), 3,11-3,01 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H).

- 20 **Ejemplo 116**

4-({3-(4-Piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



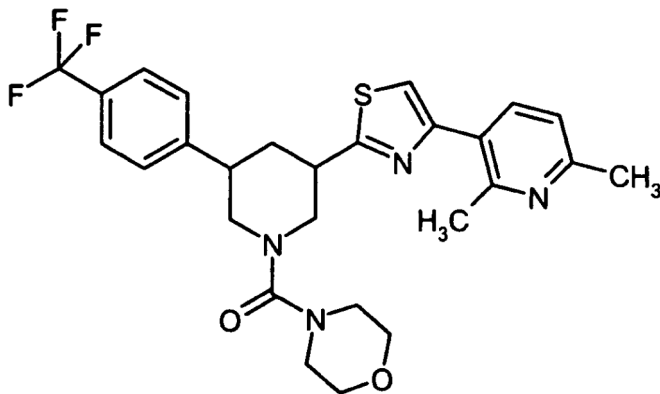
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,224 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 76 mg (0,269 mmol) de 2-bromo-1-piridin-2-iletanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 8 mg (7 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,30 min; EM (ESIpos): m/z = 503 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,61 (d ancho, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,90 (td, 1H), 7,71 (d ancho, 2H), 7,61 (d ancho, 2H), 7,35 (dd, 1H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,47 (t, 1H), 3,23-3,21 (m, 4H), 3,12-3,04 (m, 3H), 2,42 (d ancho, 1 H), 2,07 (c, 1 H).

Ejemplo 117

- 10 4-({3-[4-(2,6-Dimetilpiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1 -il}-carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



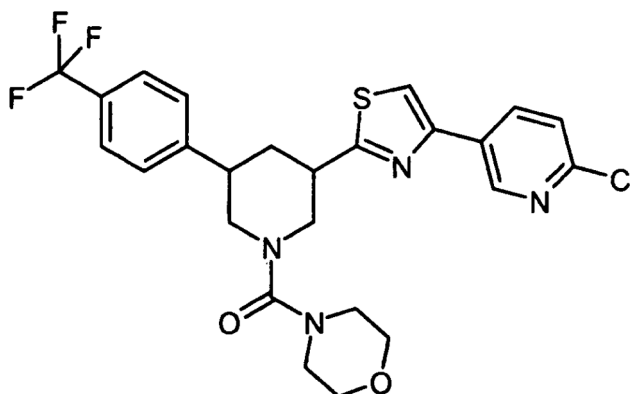
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,224 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 83 mg (0,269 mmol) de 2-bromo-1-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 13 mg (10 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 531 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,95 (s ancho, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,22 (s ancho, 1H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,68 (d ancho, 1H), 3,58-3,56 (m, 4H), 3,45 (tt, 1H), 3,22-3,19 (m, 4H), 3,10-3,01 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (d ancho, 1 H), 2,06 (c, 1H), 3 H no se asignaron,

- 20 **Ejemplo 118**

4-({3-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



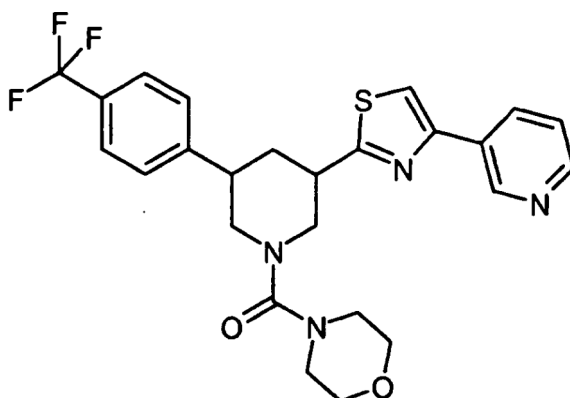
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,224 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 85 mg (0,269 mmol) de 2-bromo-1-(6-cloropiridin-3-il)etanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 17 mg (14 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,40 min; EM (ESIpos): m/z = 537 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,09 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,71 (d ancho, 2H), 7,61 (d ancho, 3H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,68 (d ancho, 1H), 3,61-3,57 (m, 4H), 3,47 (t, 1H), 3,24-3,21 (m, 4H), 3,11-3,03 (m, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (c, 1H).

Ejemplo 119

- 10 4-({3-[4-Piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



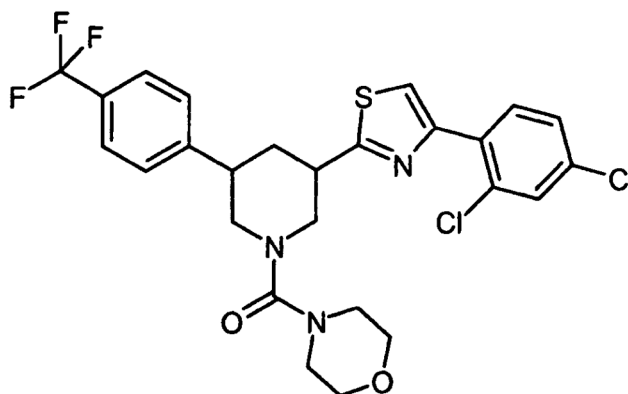
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,224 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 54 mg (0,269 mmol) de 2-bromo-1-piridin-2-il-etanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 24 mg (21 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,10 min; EM (ESIpos): m/z = 503 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,17 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,30 (dt, 1H), 8,23 (s, 1 H), 7,71 (d ancho, 2H), 7,61 (d ancho, 2H), 7,46 (dd, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,68 (d ancho, 1H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,48 (tt, 1H), 3,23-3,20 (m, 4H), 3,12-3,03 (m, 3H), 2,40 (d ancho, 1 H), 2,07 (c, 1H),

Ejemplo 120

- 20 4-({3-[4-(2,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



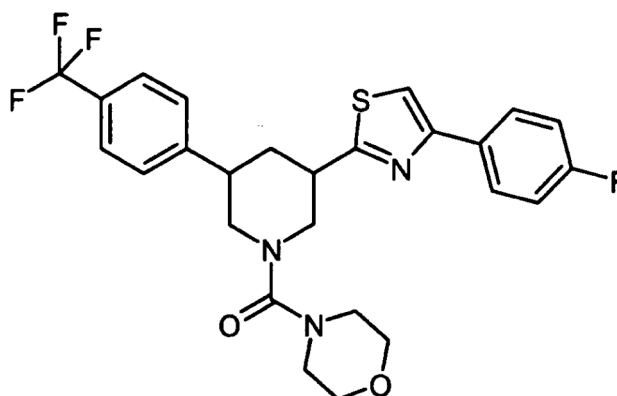
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,224 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 72 mg (0,269 mmol) de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 43 mg (34 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 3,04 min; EM (ESIpos): m/z = 570 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,09 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (d ancho, 2H), 7,60 (d ancho, 2H), 6,53 (dd, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,58-3,56 (m, 4H), 3,46 (tt, 1H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,11-3,02 (m, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (c, 1H).

Ejemplo 121

- 10 4-({3-[4-(4-Fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



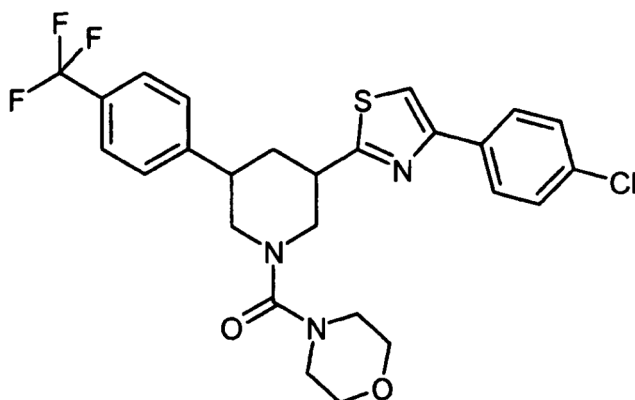
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,152 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 32 mg (0,182 mmol) de 2-cloro-1-(4-fluorofenil)etanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 30 mg (39 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,76 min; EM (ESIpos): m/z = 520 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,03-7,99 (3H), 7,71 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,28 (t, 2H), 4,06 (d ancho, 1 H), 3,68 (d, 1H), 3,60-3,57 (m, 4H), 3,44 (tt, 1H), 3,23-3,20 (m, 4H), 3,10-3,02 (m, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (c, 1H).

Ejemplo 122

4-({3-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



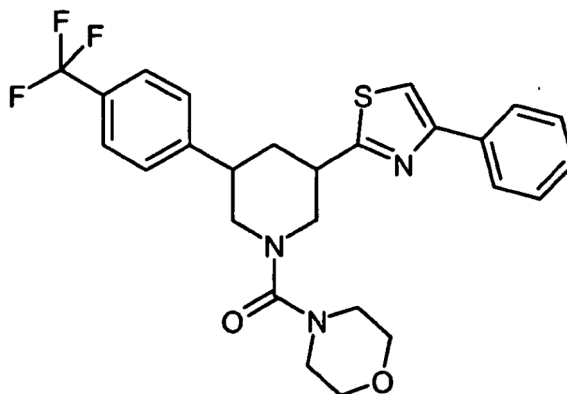
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,224 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 63 mg (0,269 mmol) de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 15 mg (12 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,89 min; EM (ESIpos): m/z = 536 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,72 (d ancho, 2H), 7,61 (d ancho, 2H), 7,50 (d, 2H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,60-3,57 (m, 4H), 3,45 (tt, 1H), 3,23-3,20 (m, 4H), 3,11-3,03 (m, 3H), 2,35 (d ancho, 1H), 2,06 (c, 1H).

Ejemplo 123

- 10 4-({3-(4-fenil-1-tiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



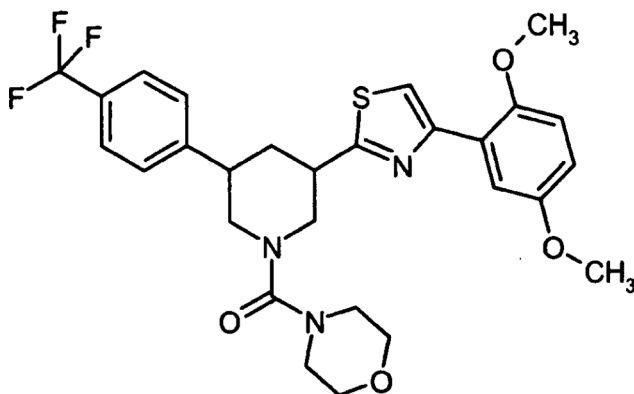
Se hicieron reaccionar 42 mg (0,064 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 15 mg (0,077 mmol) de 2-bromo-1-feniletanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 11 mg (34 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,74 min; EM (ESIpos): m/z = 502 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,34 (t, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,60-3,27 (m, 4H), 3,45 (tt, 1H), 3,23-3,20 (m, 4H), 3,11-3,03 (m, 3H), 2,39 (d ancho, 1H), 2,06 (c, 1H).

Ejemplo 124

- 20 4-({3-[4-(2,5-Dimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



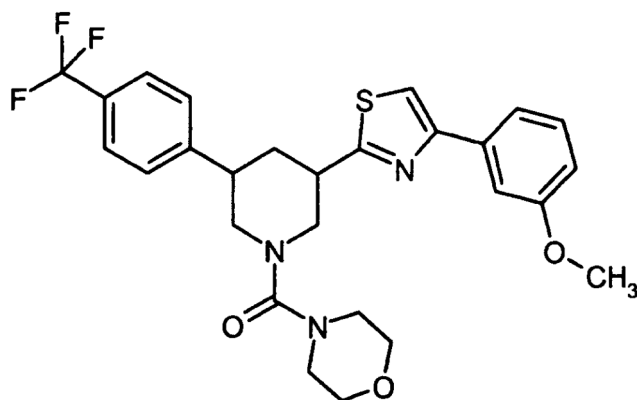
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,152 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 49 mg (0,182 mmol) de 2-bromo-1-(2,5-dimetoxifenil)etanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 20 mg (24 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,76 min; EM (ESIpos): m/z = 562 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,71 (d ancho, 2H), 7,61 (d ancho, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (d ancho, 1 H), 3,60-3,57 (m, 4H), 3,45 (tt, 1H), 3,22-3,20 (m, 4H), 3,13-3,02 (m, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (c, 1H).

Ejemplo 125

- 10 4-({3-[4-(3-Metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)morfolina [isómero cis racémico]



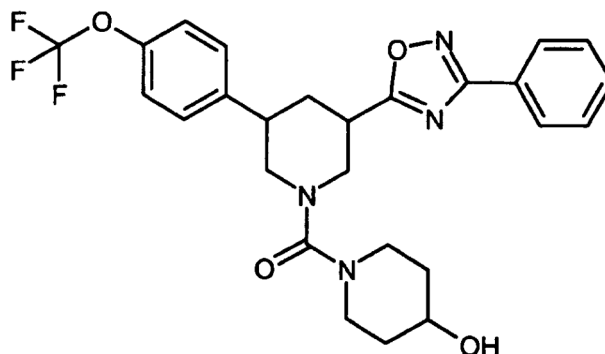
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,152 mmol) de 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carbotioamida (Ejemplo 53A) y 42 mg (0,182 mmol) de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona según el procedimiento general 3. Rendimiento: 29 mg (35 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,72 min; EM (ESIpos): m/z = 532 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,07 (s, 1H), 7,71 (d ancho, 2H), 7,61 (d ancho, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (d, 1 H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,44 (tt, 1H), 3,24-3,20 (m, 4H), 3,13-3,03 (m, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (c, 1H).

Ejemplo 126

- 20 (4-Hidroxipiperidin-1-il)-{3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



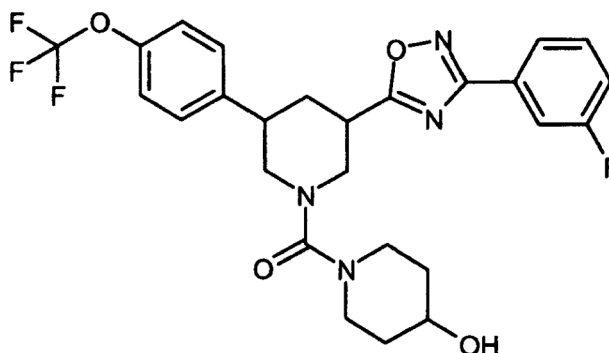
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,234 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 63A) y 49 mg (0,36 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 3. Rendimiento: 58 mg (47 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,28 min; EM (ESIpos): m/z = 517 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05-7,99 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,49 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H y d ancho, 1H), 3,55-3,45 (m, 3H), 3,10 (t, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 127

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



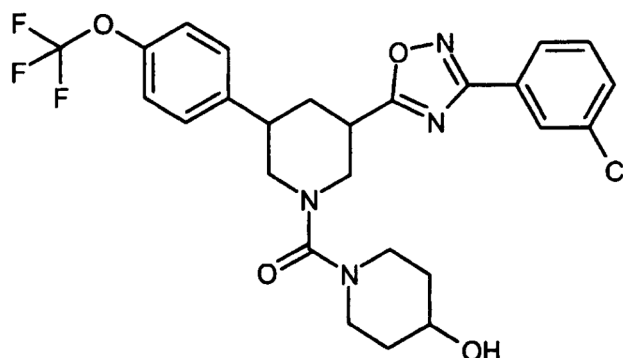
- 15 Se hicieron reaccionar 60 mg (0,14 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 63A) y 35 mg (0,22 mmol, 1,5 eq.) de 3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 35 mg (45 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,33 min; EM (ESIpos): m/z = 535 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,87 (d, 1 H), 7,76 (dt, 1 H), 7,64 (dt, 1 H), 7,52-7,44 (d, 2H y dt, 1 H), 7,35 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H y d ancho, 1H), 3,55-3,45 (m, 3H), 3,10 (t, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1 H), 2,07 (c, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H).

- 20 **Ejemplo 128**

(3-[3-(3-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



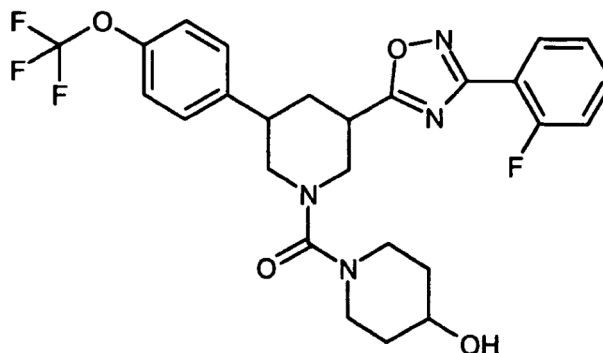
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 63A) y 61 mg (0,36 mmol, 1,5 eq.) de 3-cloro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 69 mg (52 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,47 min; EM (ESIpos): m/z = 551 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,02-7,97 (m, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,04 (d ancho, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H y d ancho, 1H), 3,56-3,46 (m, 3H), 3,10 (t, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,05 (c, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 129

- 10 (3-[3-(2-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



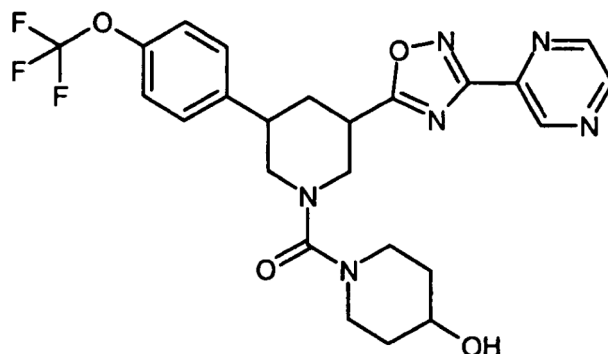
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 63A) y 56 mg (0,36 mmol, 1,5 eq.) de 2-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 73 mg (57 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,38 min; EM (ESIpos): m/z = 535 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,03 (dt, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67-3,56 (m, 1H y d ancho, 1H), 3,56-3,46 (m, 3H), 3,10 (t, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H).

- 20 **Ejemplo 130**

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



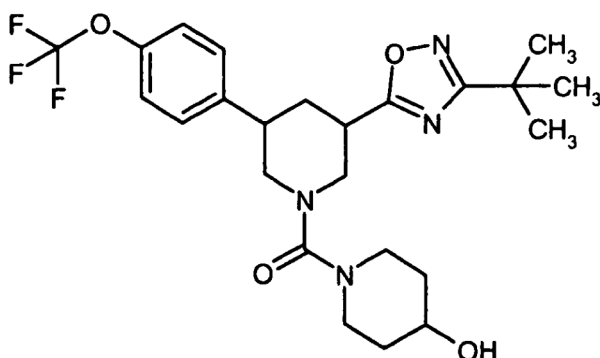
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 63A) y 50 mg (0,36 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxipirazin-2-carboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 34 mg (27 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,18 min; EM (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,27 (d, 1H), 8,90-8,85 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,68-3,46 (m, 5H), 3,12 (t, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,09 (c, 1H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 131

- 10 {3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



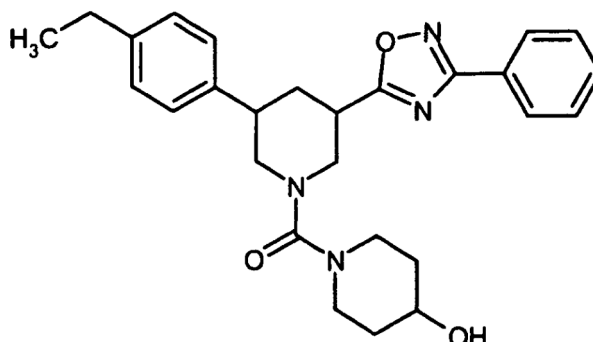
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 63A) y 42 mg (0,36 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxi-2,2-dimetilpropanoimidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 60 mg (51 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,40 min; EM (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,68 (d, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,55 (d ancho, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,43-3,33 (m, 1 H), 3,05-2,94 (m, 3H), 2,90 (t ancho, 2H), 2,33 (d ancho, 1H), 1,97 (c, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

- 20 **Ejemplo 132**

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



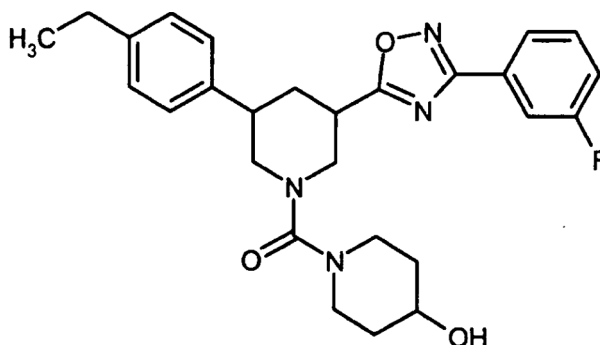
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 45 mg (0,33 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 76 mg (74 % del teórico).

5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,41 min; EM (ESIpos): m/z = 461 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05-8,00 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,69 (d, 1 H), 4,05 (d ancho, 1 H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,54-3,43 (m, 3H), 3,08 (t, 1H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,05 (c, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 133

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



Se hicieron reaccionar 71 mg (0,20 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 46 mg (0,30 mmol, 1,5 eq.) de 3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 68 mg (72 % del teórico).

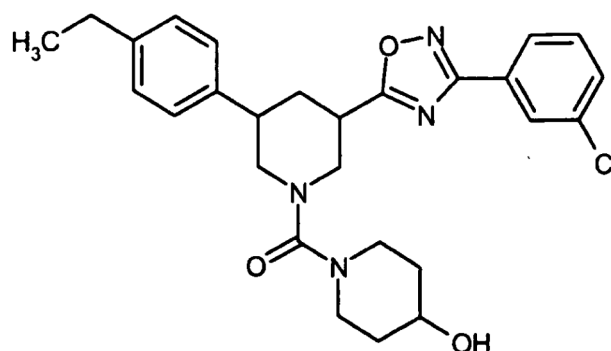
15

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,45 min; EM (ESIpos): m/z = 479 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,87 (d, 1H), 7,75 (dt, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,54-3,45 (m, 3H), 3,07 (t, 1H), 3,01-2,84 (m, 4H), 2,58 (c, 2H), 2,38(d ancho, 1H), 2,05 (c, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

20 **Ejemplo 134**

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



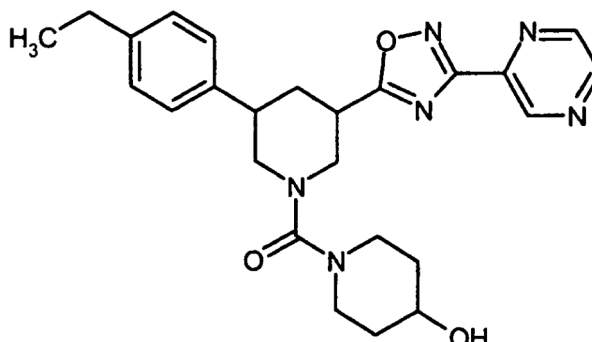
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1il)ilcarbonyl]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 57 mg (0,33 mmol, 1,5 eq.) de 3-cloro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 86 mg (78 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,53 min; EM (ESIpos): m/z = 495 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,02-7,97 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,56 (d ancho, 1H), 3,54-3,45 (m, 3H), 3,08 (t, 1H), 3,01-2,84 (m, 4H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,05 (c, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 135

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



Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1il)ilcarbonyl]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 46 mg (0,33 mmol, 1,5 eq.) de N'-hidroxipirazin-2-carboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 24 mg (23 % del teórico).

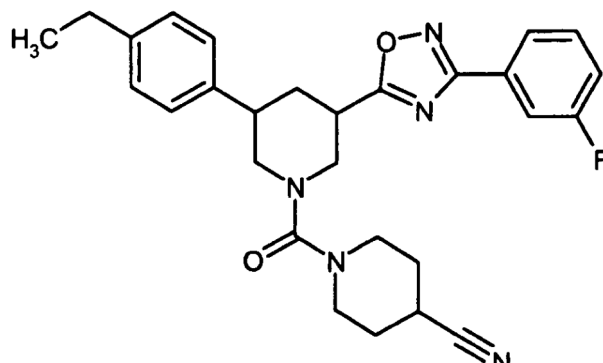
- 15

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,75 min; EM (ESIpos): m/z = 463 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,27 (d, 1H), 8,91-8,84 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,06 (d ancho, 1 H), 3,68-3,45 (m, 5H), 3,10 (t, 1 H), 3,01-2,86 (m, 4H), 2,58 (c, 2H), 2,40 (d ancho, 1 H), 2,07 (c, 1 H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

- 20 **Ejemplo 136**

1-({3-(4-Etilfenil)-5-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonyl)-piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



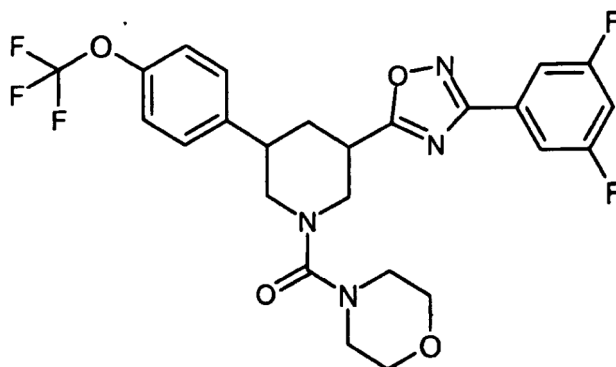
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-cianopiperidin-1-il)ilcarbonyl]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 60A) y 50 mg (0,33 mmol, 1,5 eq.) de 3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 81 mg (77 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,99 min; EM (ESIpos): m/z = 488 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,88 (d, 1H), 7,76 (dt, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,15-3,02 (m, 4H), 3,01-2,86 (m, 2H), 2,58 (c, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (c, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 137

- 10 {3-[3-(3,5-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



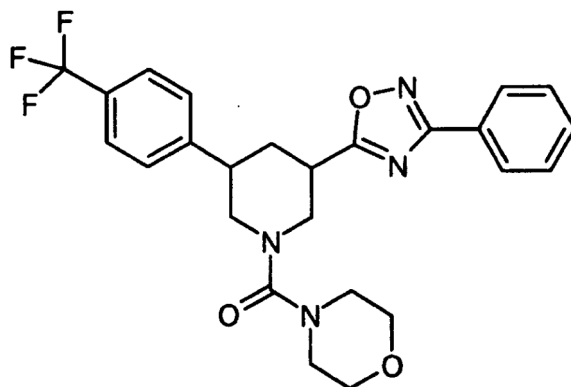
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 38 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de 3,5-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 75 mg (68 % del teórico).

- 15 HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 5,28 min; EM (ESIpos): m/z = 539 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,71-7,65 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,61-3,53 (m, 4H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,07 (c, 1H).

- 20 **Ejemplo 138**

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



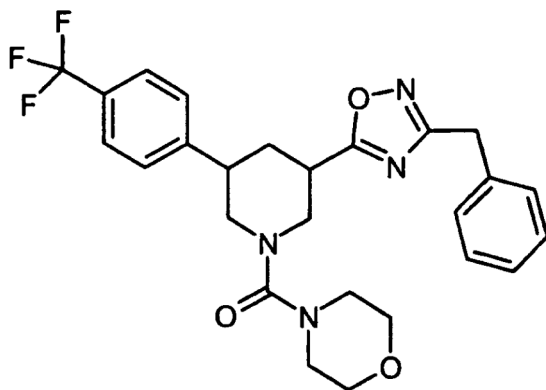
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,65 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 49A) y 97 mg (0,71 mmol) de N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 35 mg (12 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,75 min; EM (ESIpos): m/z = 487 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,02 (dd, 2H), 2,71 (d, 2H), 7,61-7,55 (m, 5H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,66 (d ancho, 1H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,52 (tt, 1H), 3,24-3,20 (m, 4H), 3,16 (t, 1H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,11 (c, 1H).

Ejemplo 139

- 10 4-({3-[3-Bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-morfolina [isómero cis racémico]



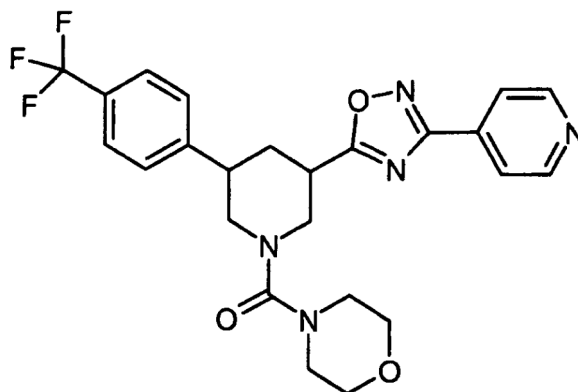
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,65 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico y 107 mg (0,71 mmol) de N'-hidroxi-2-fenil-etanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 44 mg (14 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,67 min; EM (ESIpos): m/z = 501 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,69 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,35-7,23 (m, 5H), 4,08 (s, 2H), 3,98 (d ancho, 1 H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,56-3,54 (m, 4H), 3,41 (tt, 1H), 3,21-3,17 (m, 4H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,99 (m, 1H).

Ejemplo 140

- 20 4-({3-[3-(Piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}canbonil)morfolina [isómero cis racémico]



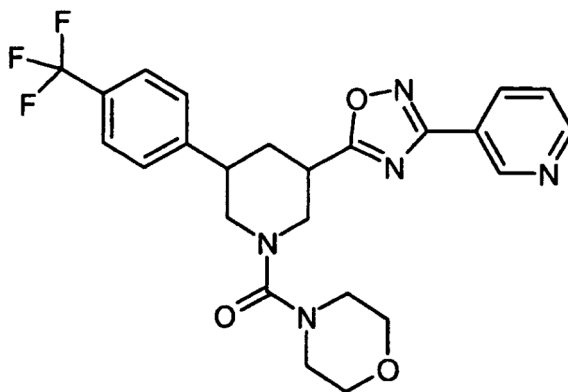
Se hicieron reaccionar 250 mg (aproximadamente 0,65 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico y 97 mg (0,71 mmol) de N'-hidroxipiridin-4-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 45 mg (14 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,98 min; EM (ESIpos): m/z = 488 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,81 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,65 (d ancho, 1H), 3,58-3,53 (m, 5H), 3,24-3,20 (m, 4H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,11 (c, 1H).

Ejemplo 141

- 10 4-({3-([3-(Piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



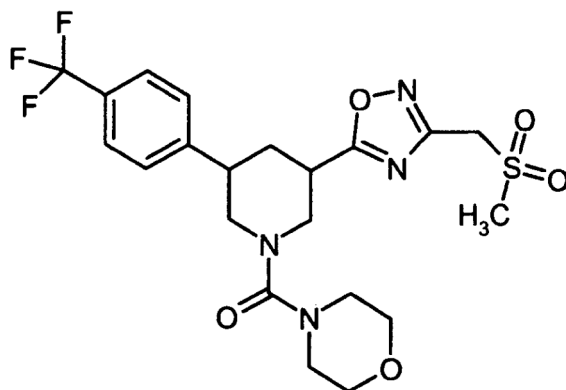
Se hicieron reaccionar 250 mg (aproximadamente 0,65 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico y 98 mg (0,71 mmol) de N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 35 mg (11 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,35 min; EM (ESIpos): m/z = 488 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,17 (d, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,64-7,57 (m, 3H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,66 (d ancho, 1H), 3,60-3,55 (m, 5H), 3,27-3,20 (m, 4H), 3,17-3,04 (m, 3H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,12 (c, 1H).

Ejemplo 142

- 20 4-({3-([3-(Metanosulfonilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



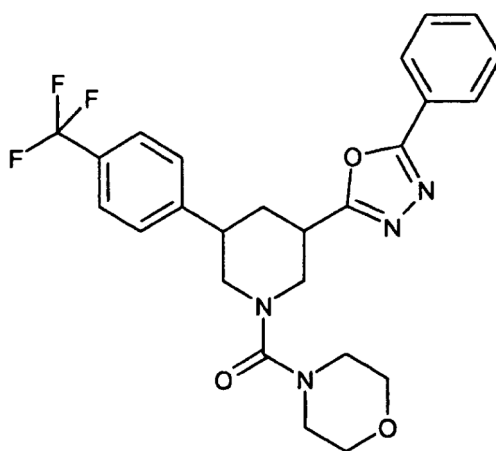
Se hicieron reaccionar 250 mg (aproximadamente 0,65 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico y 108 mg (0,71 mmol) de N'-hidroxi-2-(metilsulfonil)etanoimidamida según el procedimiento general 1. Rendimiento: 5 mg (2 % del teórico).

5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,17 min; EM (ESIpos): m/z = 503 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,85 (d, 2H), 4,04 (d ancho, 1), 3,63 (d ancho, 1H), 3,60-3,58 (m, 4H), 3,45 (tt, 1H), 3,25-3,19 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,12-2,99 (m, 3H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,05 (c, 1H).

Ejemplo 143

4-({3-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)-morfolina [isómero cis racémico]



10

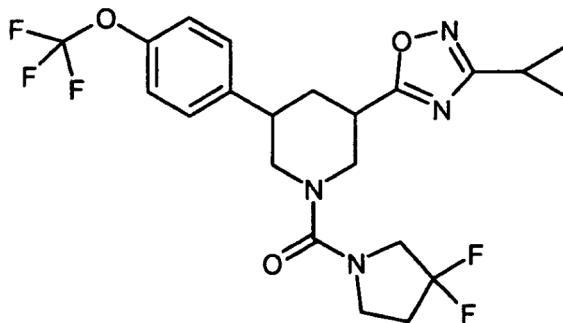
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,52 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonyl)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico y 77 mg (0,57 mmol) de N-bencilhidrazida según el procedimiento general 4. Rendimiento: 36 mg (14 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,48 min; EM (ESIpos): m/z = 487 [M+H]⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,02 (dd, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,63-7,57 (m, 5H), 4,09 (d ancho, 1 H), 3,67 (d ancho, 1H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,44 (tt, 1H), 3,25-3,20 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,08 (c, 1H).

Ejemplo 144

20 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



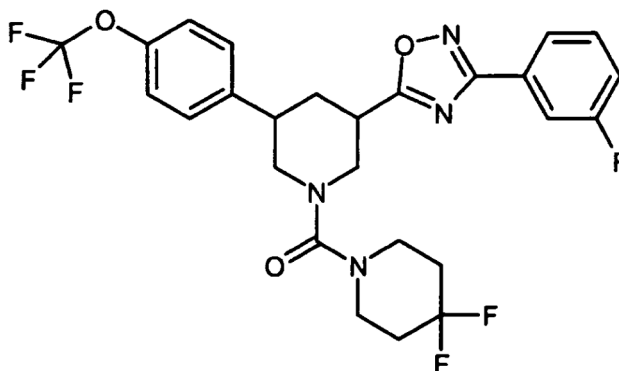
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 176A y 83 mg (0,58 mmol) de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina según el procedimiento general 6. Rendimiento: 44 mg (45 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,80 min; EM (ESIpos): m/z = 487 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,01 (d ancho, 1H), 3,77-3,64 (m, 3H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,04-2,94 (m, 3H), 2,46-2,20 (m, 3H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 145

- 10 (4,4-Difluoropiperidin-1-il)-{3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



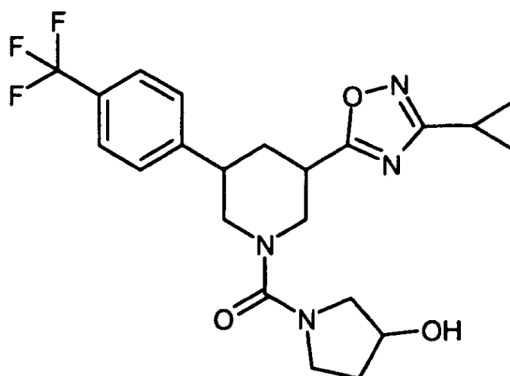
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 179A y 33 mg (0,2 mmol) de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina según el procedimiento general 5. Rendimiento: 37 mg (30 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 3,04 min; EM (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,86 (d, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,68 (d ancho, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 4H), 3,15 (t, 1H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,09-1,95 (m, 5H).

Ejemplo 146

- 20 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona [mezcla de diastereómeros]



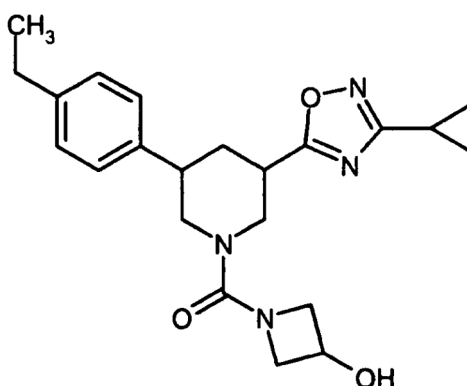
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 184A y 52 mg (0,6 mmol) de 3-pirrolidinol según el procedimiento general 6. Rendimiento: 50 mg (55 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 4,39 min; EM (ESIpos): m/z = 451 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,69 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,88 (d, OH), 4,21 (s ancho, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,69 (t, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 4H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 147

- 10 [3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il](3-hidroxi-azetidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



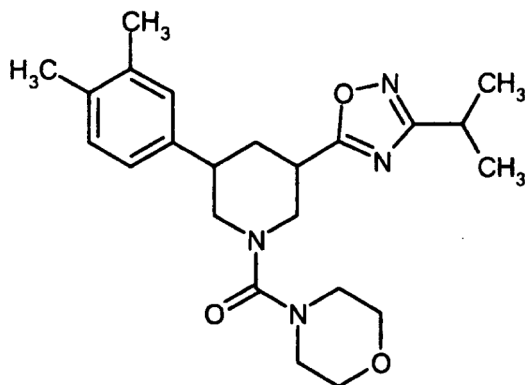
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 138A y 27 mg (0,27 mmol) de N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 24 mg (33 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,29 min; EM (ESIpos): m/z = 397 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,20 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 5,57 (d, OH), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 3H), 3,71-3,65 (m, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,94 (t, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 2,23 (d ancho, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,92 (c, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 2H).

Ejemplo 148

- 20 {3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



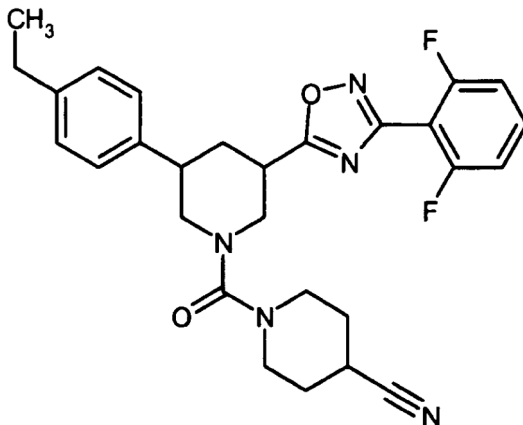
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 130A y 46 mg (0,43 mmol) de N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 107 mg (90 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,25 min; EM (ESIpos): m/z = 413 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,09-7,07 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,58-3,51 (m, 5H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,20-3,17 (m, 4H), 3,10-2,93 (m, 3H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,25 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (c, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 149

- 10 1-[[3-[3-(2,6-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



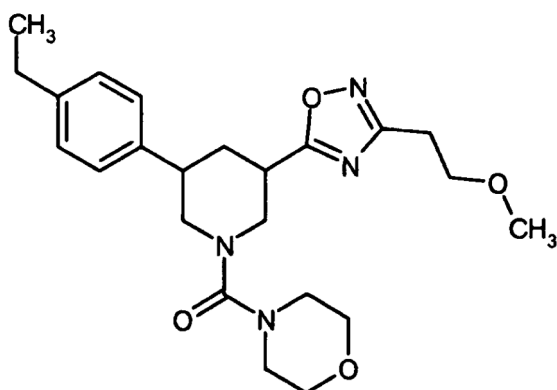
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 42 mg (0,24 mmol) de 2,6-Difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el procedimiento general 2. Rendimiento: 53 mg (65 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,47 min; EM (ESIpos): m/z = 506 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,75-7,71 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,11-3,02 (m, 4H), 2,91 (c, 2H), 2,57 (c, 2H), 2,36 (d ancho, 1H), 2,03 (c, 1H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 150

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



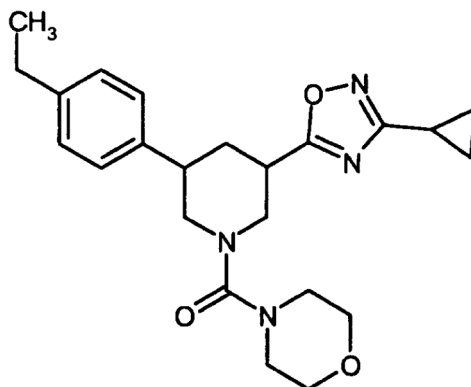
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A y 32 mg (0,26 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 31 mg (42 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,97 min; EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,22 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,60-3,54 (m, 5H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 4H), 3,04-2,89 (m, 5H), 2,57 (q, 2H), 2,28 (d ancho, 1H), 1,94 (q, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 151

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



10

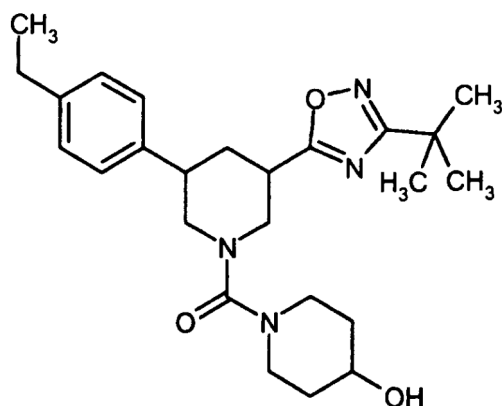
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A y 27 mg (0,26 mmol) de *N'*-hidroxíciclopropanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 51 mg (70 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,54 min; EM (ESIpos): m/z = 411 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,21 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,58-3,54 (m, 5H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 4H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,57 (q, 2H), 2,24 (d ancho, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,90 (q, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 152

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



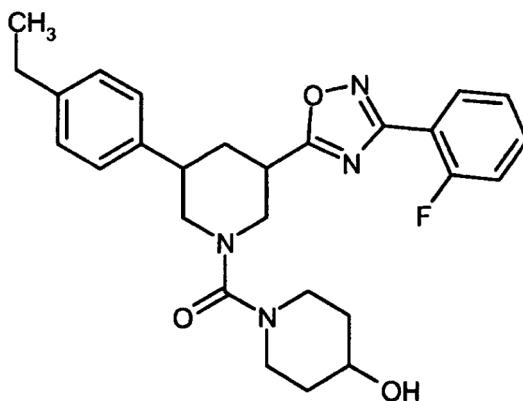
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 39 mg (0,33 mmol) de 1-hidroxi-2,2-dimetil-propanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 66 mg (68 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,56 min; EM (ESIpos): m/z = 441,2 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,22 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,66-3,42 (m, 4H), 3,41-3,29 (m, 1H), 2,79-3,03 (m, 5H), 2,91-3,09 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 2H), 2,28 (d ancho, 1 h), 1,93 (q, 1H), 1,71 (d ancho, 2H), 1,30 (s ancho, 11H), 1,64 (t, 3H).

Ejemplo 153

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



Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 51 mg (0,33 mmol) de 2-fluoro-N'-hidroxibenceno-carboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 71 mg (67 % del teórico)

15

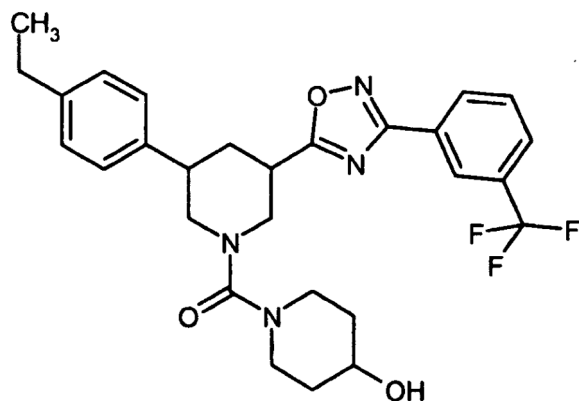
CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,61 min; EM (ESIpos): m/z = 479 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,03 (dt, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,44-3,69 (m, 5H), 3,07 (t, 1H), 2,84-3,01 (m, 4H), 2,58 (q, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (q, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,26-1,39 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

20

Ejemplo 154

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

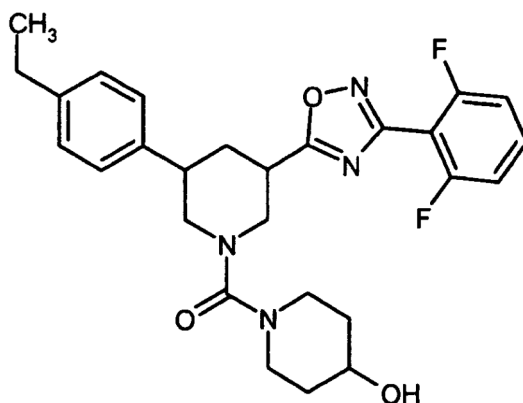


Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 68 mg (0,33 mmol) de 1-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 75 mg (64 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,91 min; EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 155

{3-[3-(2,6-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il}(4-hidroxi-piperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



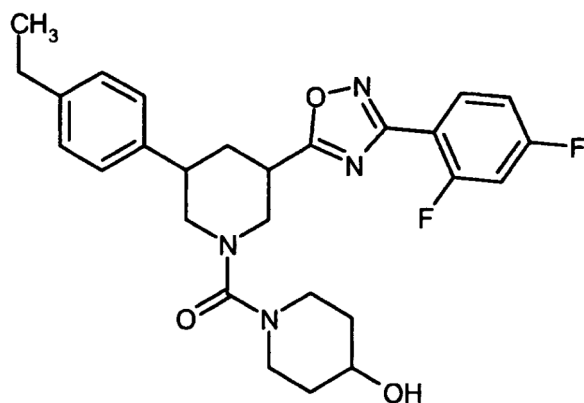
- 10 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 57 mg (0,33 mmol) de 2,6-difluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 57 mg (52 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 3B): Tr =2,18 min; EM (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69-7,78 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,04 (d ancho, 1H), 3,44-3,66 (m, 5H), 3,07 (t, 1H), 2,83-3,01 (m, 4H), 2,57 (dd, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (q, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,25-1,41 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 156

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



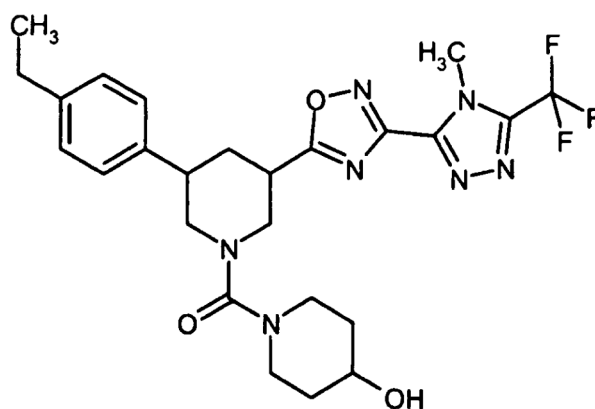
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 60 mg (0,33 mmol) de 2,4-difluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 69 mg (60 % del teórico)

- 5 HPLC (Procedimiento 3B): Tr =2,28 min; EM (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,06-8,14 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,04 (d ancho, 1H), 3,44-3,67 (m, 5H), 3,07 (t, 1H), 2,84-2,99 (m, 4H), 2,58 (dd, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,26-1,39 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 157

- 10 [3-(4-Etilfenil)-5-{3-[4-metil-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}]piperidin-1-il[(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



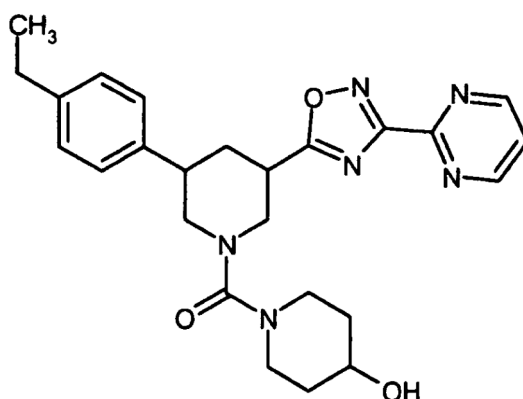
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 70 mg (0,33 mmol) de 1-hidroxi-4-metil-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 37 mg (30 % del teórico)

15

HPLC (Procedimiento 5B): Tr =2,21 min; EM (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺;

Ejemplo 158

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



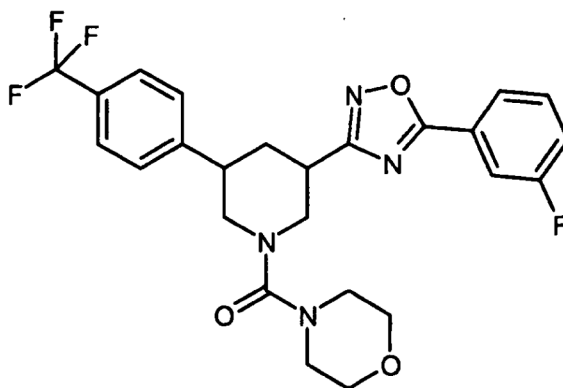
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) de ácido 5-(4-etilfenil)-1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 59A) y 46 mg (0,33 mmol) de *N'*-hidroxipirimidin-2-carboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 66 mg (64 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,02 min; EM (ESIpos): m/z = 463 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9,03 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,04 (d ancho, 1H), 3,45-3,67 (m, 5H), 3,09 (t, 1H), 2,85-2,97 (m, 4H), 2,58 (dd, 2H), 2,39 (d ancho, 1H), 2,06 (q, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,26-1,39 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 159

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



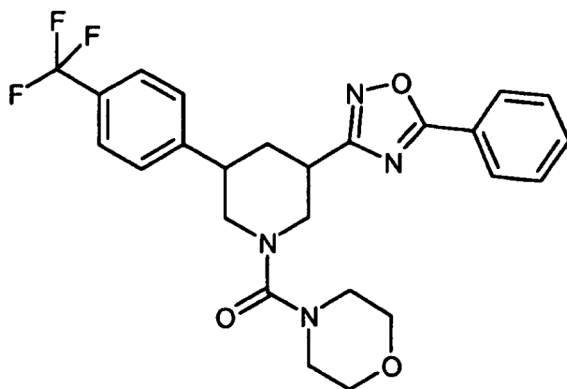
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,43 mmol) de ácido m-fluorobenzoico y 120 mg (aproximadamente 0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 61 mg (56 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,48 min; EM (ESIpos): m/z = 505 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,96 (d, 1H), 7,90 (d ancho, 1H), 7,73-7,67 (m, 3H), 7,60-7,57 (m, 3H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,27-3,20 (m, 4H), 3,09-3,02 (m, 4H), 2,35 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H).

Ejemplo 160

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



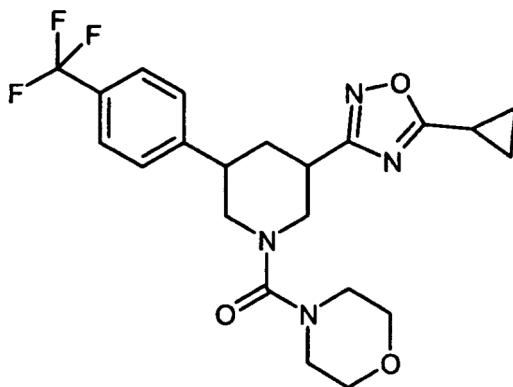
Se hicieron reaccionar 52 mg (0,43 mmol) de ácido benzoico y 120 mg (aproximadamente 0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 9 mg (9 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,46 min; EM (ESIpos): m/z = 487 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,11 (d, 2H), 7,73-7,70 (m, 3H), 7,65-7,59 (m, 4H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,26-3,19 (m, 5H), 3,10-3,02 (m, 3H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,02 (q, 1H).

Ejemplo 161

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



10

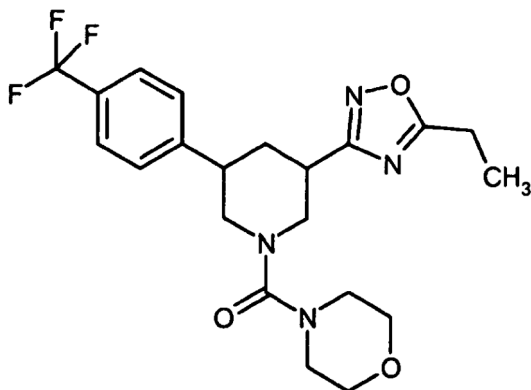
Se hicieron reaccionar 36 mg (0,43 mmol) de ácido ciclopropanocarboxílico y 100 mg (aproximadamente 0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 33 mg (34 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,31 min; EM (ESIpos): m/z = 451 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 3,91 (d ancho, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,21-3,13 (m, 4H), 3,10 (tt, 1H), 3,03-2,92 (m, 3H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,22 (d ancho, 1H), 1,90 (q, 1H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 2H).

Ejemplo 162

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



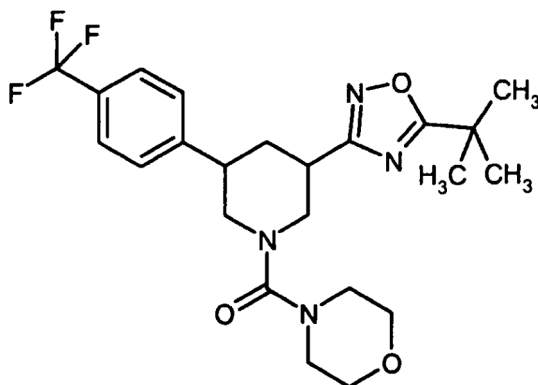
Se hicieron reaccionar 31 mg (0,43 mmol) de ácido propanocarboxílico y 100 mg (aproximadamente 0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 32 mg (34 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,08 min; EM (ESIpos): m/z = 439 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,93 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,21-3,11 (m, 5H), 3,07-2,98 (m, 3H), 2,92 (q, 2H), 2,26 (d ancho, 1H), 1,93 (q, 1H), 1,27 (t, 3H).

Ejemplo 163

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



10

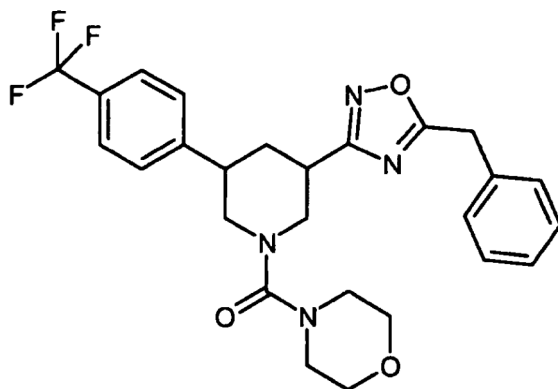
Se hicieron reaccionar 43 mg (0,43 mmol) de ácido terc-butilcarboxílico y 100 mg (aproximadamente 0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 58 mg (59 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,38 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,22-3,10 (m, 5H), 3,04-2,95 (m, 3H), 2,26 (d ancho, 1H), 1,92 (q, 1H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 164

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



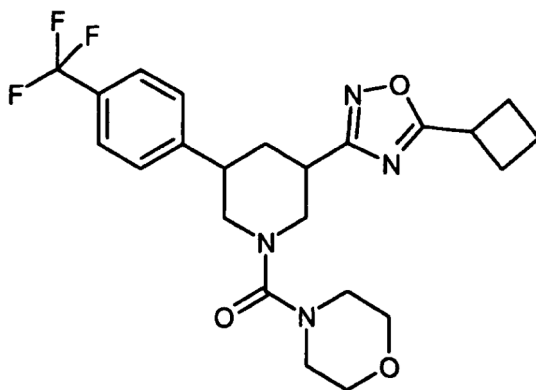
Se hicieron reaccionar 69 mg (0,51 mmol) de ácido fenilacético y 200 mg (aproximadamente 0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 17 mg (7 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,68 min; EM (ESIpos): m/z = 501 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,38-7,28 (m, 5H), 4,35 (s, 2H), 3,93 (d ancho, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,21-3,13 (m, 5H), 3,05-2,94 (m, 3H), 2,25 (d ancho, 1H), 1,92 (q, 1H).

Ejemplo 165

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



10

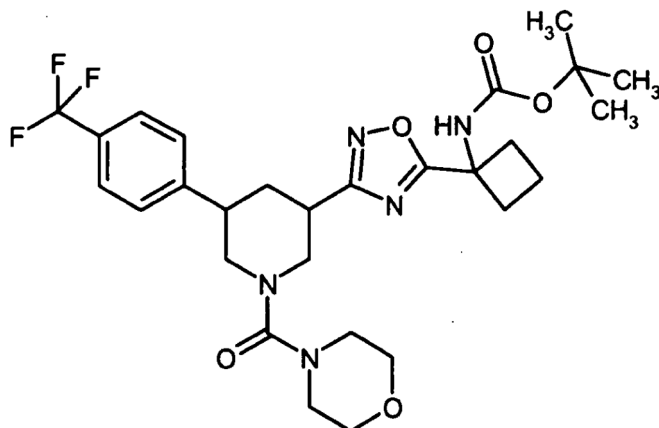
Se hicieron reaccionar 47 mg (0,43 mmol) de ácido ciclobutilcarboxílico y 100 mg (aproximadamente 0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 47 mg (47 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,28 min; EM (ESIpos): m/z = 465 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,83 (quintuplete, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,22-3,12 (m, 5H), 3,08-2,96 (m, 3H), 2,40-2,24 (m, 5H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,99-1,89 (m, 2H).

Ejemplo 166

[1-(3-{1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclobutil]carbamato de terc-butilo [isómero cis racémico]



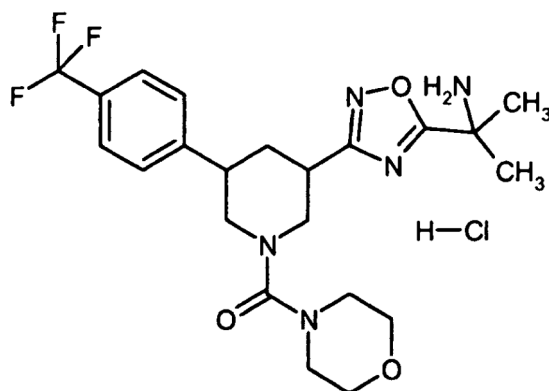
Se hicieron reaccionar 170 mg (0,85 mmol) de ácido 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxílico y 200 mg (aproximadamente 0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 106 mg (42 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,34 min; EM (ESIpos): m/z = 580 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,55 (m, 4H), 3,21-3,14 (m, 5H), 3,08-2,96 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,27 (d ancho, 1H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,18-1,12 (m, 2H).

Ejemplo 167

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



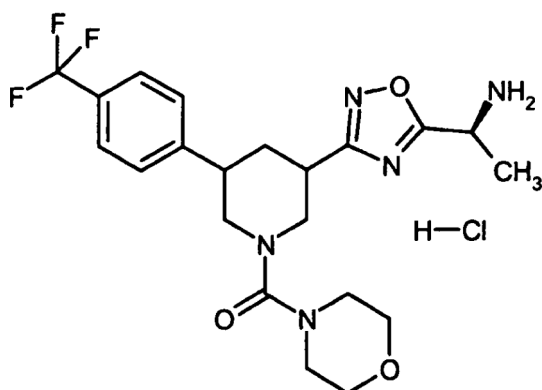
- 15 Se añadieron 0,12 ml (0,50 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 29 mg (aproximadamente 0,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A en 0,2 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró entonces hasta sequedad a presión reducida y se secó hasta que quedaba un peso constante. Rendimiento: 24 mg (96 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,22 min; EM (ESIpos): m/z = 468 [M+H-HCl]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,99 (s ancho, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,01 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,62-3,54 (m, 4H), 3,28-3,18 (m, 5H), 3,07-3,04 (m, 2H), 2,98 (t, 1H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,95 (q, 1H), 1,70 (s, 6H).

- 20 **Ejemplo 168**

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



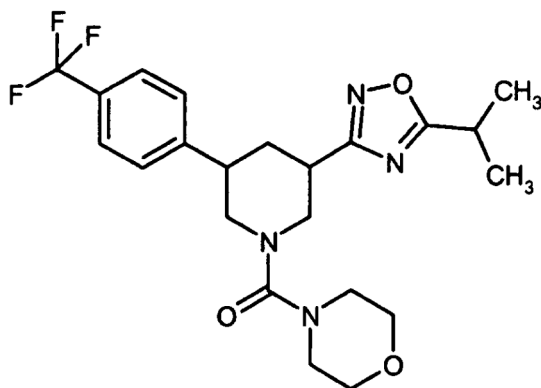
Se añadieron 0,11 ml (0,45 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 25 mg (0,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 88A en 0,2 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró entonces hasta sequedad a presión reducida y se secó hasta peso constante. Rendimiento: 20 mg (93 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,17 min; EM (ESIpos): m/z = 454 [M+H-HCl]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,85 (s ancho, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,93 (m, 1H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,27 (tt, 1H), 3,26-3,12 (m, 4H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,98 (t, 1H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H), 1,60 (d, 3H).

Ejemplo 169

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



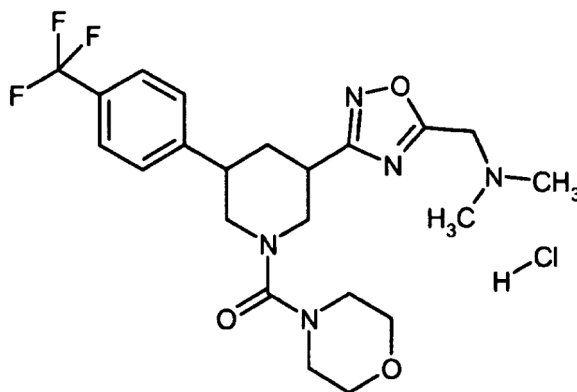
Se hicieron reaccionar 26 mg (0,297 mmol) de ácido 2-metilpropanocarboxílico y 70 mg (aproximadamente 0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 9 mg (42 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 453 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 5H), 3,06-2,95 (m, 3H), 2,26 (d ancho, 1H), 1,92 (q, 1H), 1,50 (d, 6H).

Ejemplo 170

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



Se hicieron reaccionar 10 mg (0,09 mmol) de *N,N*-dimetilglicina y 83 mg (aproximadamente 0,09 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica de 20 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 5 mg del compuesto del título del Ejemplo 170 y 4 mg del compuesto del título del Ejemplo 171.

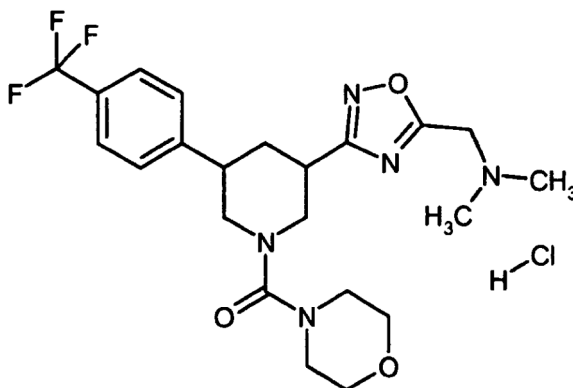
HPLC (Procedimiento 6E): Tr =12,56 min, >99 % ee;

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 468 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,81 (d, 2H), 3,66 (d, 1H), 3,59-3,52 (m, 4H), 3,22-3,17 (m, 4H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,94 (q, 1H).

Ejemplo 171

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



Se hicieron reaccionar 10 mg (0,09 mmol) de *N,N*-dimetilglicina y 83 mg (aproximadamente 0,09 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica de 20 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 5 mg del compuesto del título del Ejemplo 170 y 4 mg del compuesto del título del Ejemplo 171.

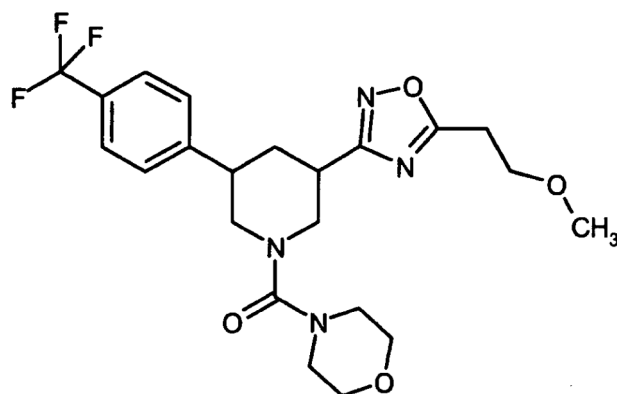
HPLC (Procedimiento 6E): Tr =24,18 min, >99 % ee;

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 468 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,81 (d, 2H), 3,66 (d, 1H), 3,59-3,52 (m, 4H), 3,22-3,17 (m, 4H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,31 (d, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,94 (q, 1H).

Ejemplo 172

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



Se hicieron reaccionar 53 mg (0,51 mmol) de ácido 3-metoxipropanocarboxílico y 200 mg (aproximadamente 0,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica de 30 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 172 y 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 173.

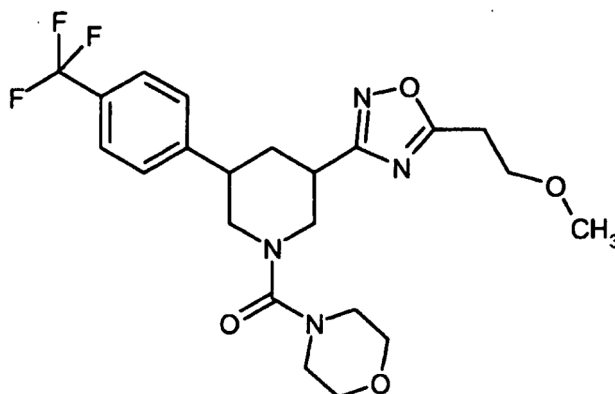
HPLC (Procedimiento 6E): Tr =12,23 min, >99 % ee;

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,98 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,25-3,14 (m, 7H), 3,05-2,95 (m, 3H), 2,26 (d ancho, 1H), 1,93 (q, 1H).

10 **Ejemplo 173**

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



Se hicieron reaccionar 53 mg (0,51 mmol) de ácido 3-metoxipropanocarboxílico y 200 mg (aproximadamente 0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica de 30 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 8D dio 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 172 y 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 173

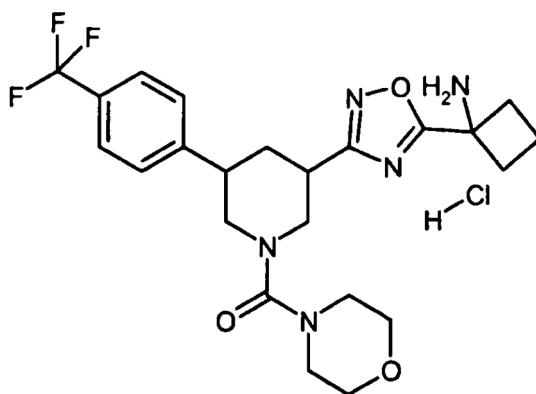
HPLC (Procedimiento 6E): Tr =19,17 min, >99 % ee;

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,98 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,25-3,14 (m, 7H), 3,05-2,95 (m, 3H), 2,26 (d ancho, 1H), 1,93 (q, 1H).

Ejemplo 174

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

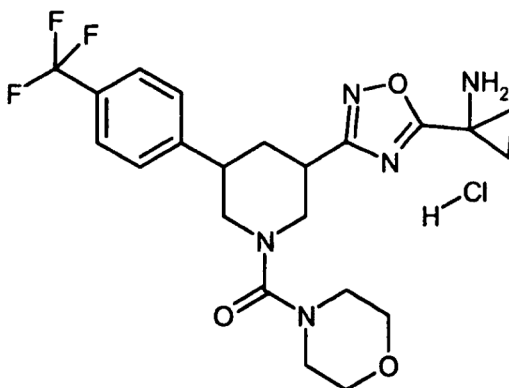


- 5 Se añadieron 0,4 ml (1,7 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 100 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 166 en 0,25 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se recogió de nuevo en 0,25 ml de dioxano, y una vez más se añadieron 0,4 ml (1,7 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró entonces hasta sequedad a presión reducida y se secó hasta peso constante. Rendimiento: 92 mg (100 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =1,51 min; EM (ESIpos): m/z = 480 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 175

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

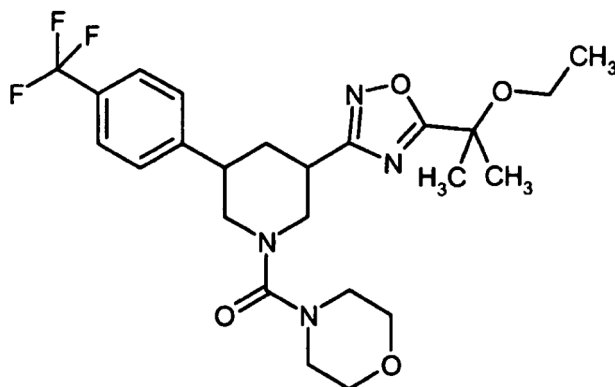


- 15 Se añadieron 0,6 ml (2,3 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 130 mg (0,230 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A en 0,25 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se recogió de nuevo en 0,25 ml de dioxano, y una vez más se añadieron 0,6 ml (2,3 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró entonces hasta sequedad a presión reducida y se secó hasta peso constante. Rendimiento: 115 mg (92 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =1,65 min; EM (ESIpos): m/z = 466 [M+H-HCl]⁺.

- 20 **Ejemplo 176**

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



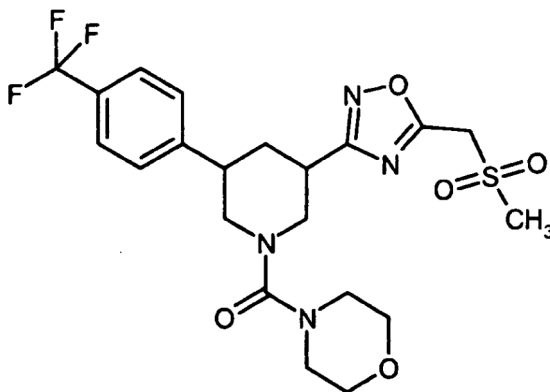
Se hicieron reaccionar 57 mg (0,43 mmol) de ácido 2-etoxi-2-metilpropanoico y 120 mg (aproximadamente 0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 24 mg (22 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,40 min; EM (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,29 (q, 2H), 3,24-3,17 (m, 5H), 3,06-2,96 (m, 3H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,92 (q, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 177

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



10

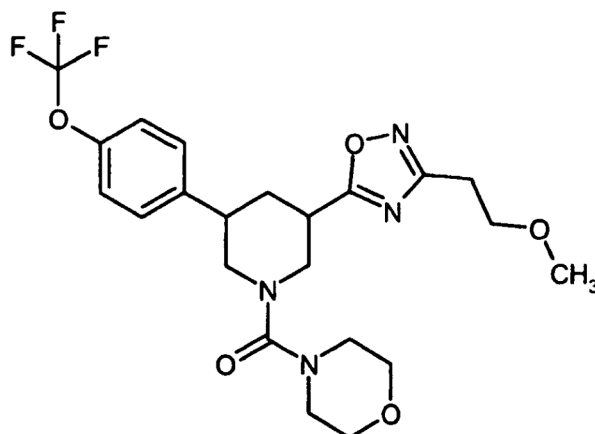
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,43 mmol) de ácido (metilsulfonyl)acético y 120 mg (aproximadamente 0,216 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 41 mg (38 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,84 min; EM (ESIpos): m/z = 503 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 5,20 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,28-3,17 (8H), 3,10-2,98 (m, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H).

Ejemplo 178

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



La separación enantiomérica de 1,25 g (2,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 250 según el Procedimiento 9D dio 551 mg del compuesto del título del Ejemplo 178 y 493 mg del compuesto del título del Ejemplo 179.

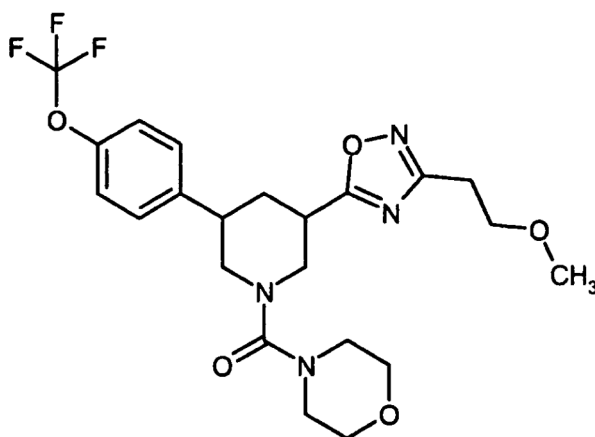
HPLC (Procedimiento 9E): Tr =6,97 min, >99,0 % ee;

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,01 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,61 (d ancho, 1H), 5,7-3,55 (m, 4H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,06-2,99 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,33-2,30 (m, 1H), 1,97 (q, 1H). [α]₃₆₅²⁰ = -3,4, metanol

Ejemplo 179

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



La separación enantiomérica de 1,25 g (2,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 250 según el Procedimiento 9D dio 551 mg del compuesto del título del Ejemplo 178 y 493 mg del compuesto del título del Ejemplo 179.

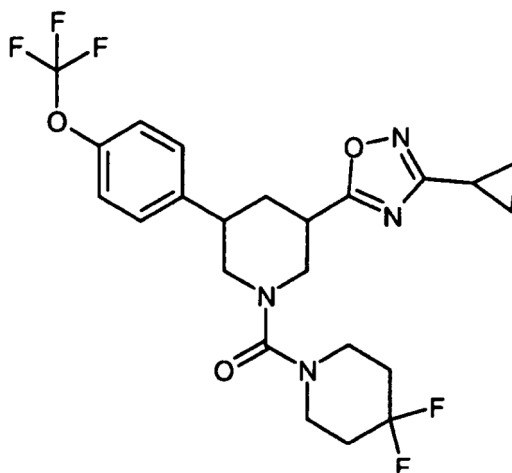
- 15 HPLC (Procedimiento 9E): Tr =8,24 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,01 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,61 (d ancho, 1H), 0,58-3,55 (m, 4H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,06-2,97 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,97 (q, 1H).

- 20 **Ejemplo 180**

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



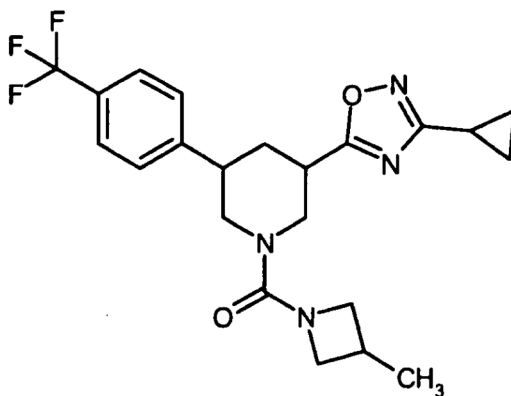
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 176A y 91 mg (0,58 mmol) de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina según el Procedimiento General 6. Rendimiento: 48 mg (50 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,01 min; EM (ESIpos): m/z = 413 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,39-3,34 (m, 5H), 3,31-3,28 (m, 4H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,31 (d ancho, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 181

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



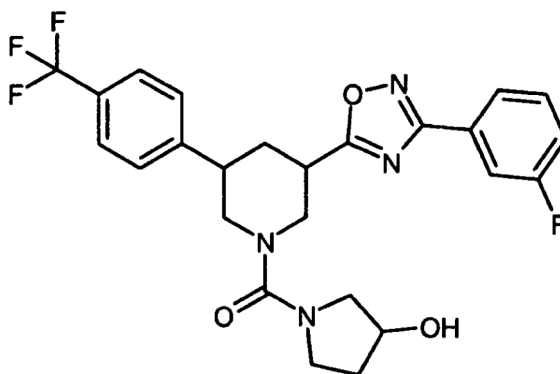
- 15 Se hicieron reaccionar 95 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 184A y 61 mg (0,57 mmol) de clorhidrato de 3-metilazetidina según el Procedimiento General 6. El tratamiento del producto bruto se llevó a cabo inicialmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: diclorometano → diclorometano/metanol 100:5) y adicionalmente por HPLC preparativa. Rendimiento: 14 mg (17 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 2A): Tr =4,83 min; EM (ESIpos): m/z = 435 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 4,11 (d ancho, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,75 (d ancho, 1H), 3,50 (q, 2H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 3H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,27 (d ancho, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,14 (d, 3H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

- 20 **Ejemplo 182**

{3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona [mezcla de diastereómeros]



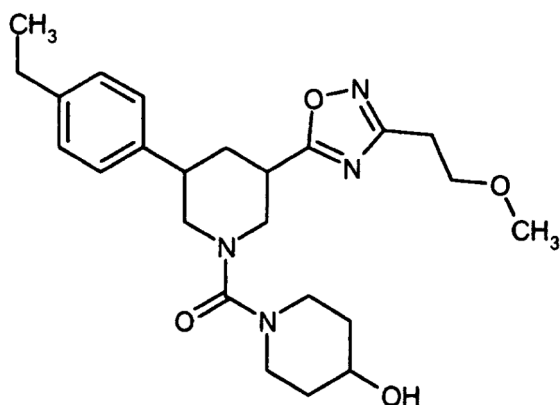
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 187A y 47 mg (0,54 mmol) de 3-pirrolidinol según el Procedimiento General 6. Rendimiento: 25 mg (26 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 2A): Tr =4,74 min; EM (ESIpos): m/z = 505 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49-7,44 (m, 1H), 4,89 (d, OH), 4,22 (s ancho, 1H), 4,16 (d ancho, 1H), 3,74 (t, 1H), 3,57-3,47 (m, 3H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,16-2,92 (m, 4H), 2,45 (d ancho, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H).

Ejemplo 183

- 10 {3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(4-hidroxi-piperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



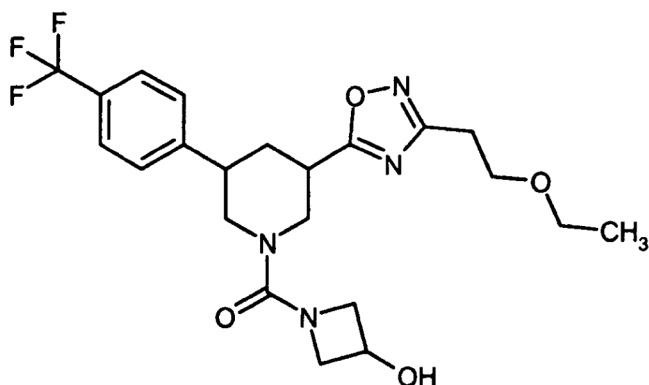
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A y 30 mg (0,25 mmol) de N'-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 32 mg (44 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,15 min; EM (ESIpos): m/z = 443 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,21 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,67 (d, OH), 3,93 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,59-3,45 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 7H), 2,57 (q, 2H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,94 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 184

- 20 (3-Hidroxiazetidín-1-il){3-[3-(2-etoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



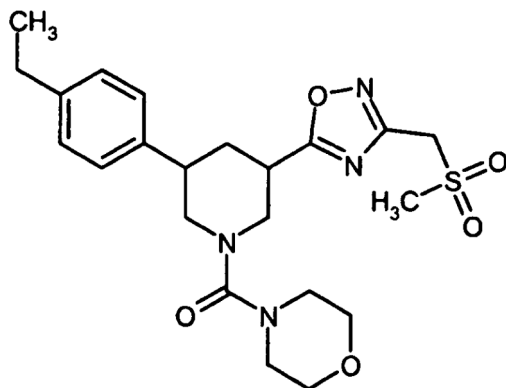
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A y 58 mg (0,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 76A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 25 mg (19 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 2A): Tr =4,29 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,58 (d, OH), 4,38 (sextuplete, 1H), 4,14 (d ancho, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,78 (d ancho, 1H), 3,72-3,67 (m, 4H), 3,42 (q, 2H), 3,06-2,92 (m, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,02 (q, 1H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 185

- 10 [3-(4-Etilfenil)-5-{3-[(metilsulfonyl)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidin-1-il]-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



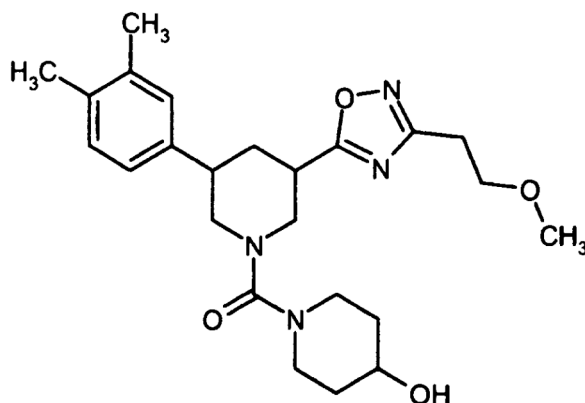
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A y 40 mg (0,26 mmol) de N'-hidroxi-2-(metilsulfonyl)etanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 15 mg (18 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,81 min; EM (ESIpos): m/z = 463 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,25 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,04 (d ancho, 1H), 3,60-3,55 (m, 5H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,12-2,84 (m, 3H), 2,57 (q, 2H), 2,36 (d ancho, 1H), 1,97 (q, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 186

- 20 {3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



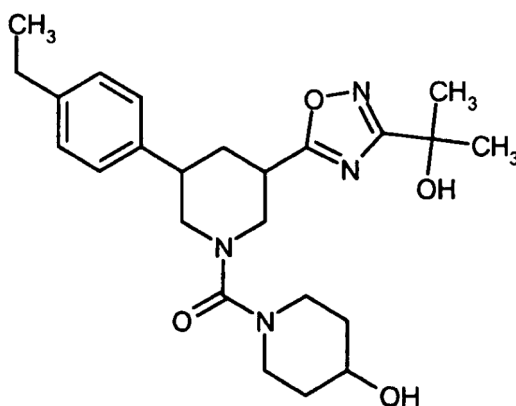
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 128A y 128 mg (0,81 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 138 mg (56 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,14 min; EM (ESIpos): m/z = 443 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,09-7,07 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 4,68 (d, OH), 3,94 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 3H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,00-2,86 (m, 6H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,26 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (q, 1H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 187

- 10 {3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(4-hidroxi-piperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



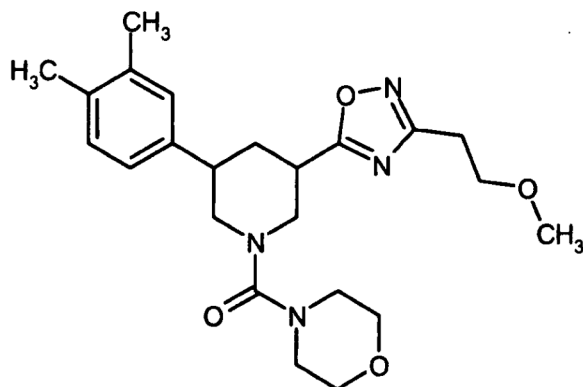
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A y 31 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 66A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 43 mg (55 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr =2,01 min; EM (ESIpos): m/z = 443 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 5,53 (s, OH), 4,67 (d, OH), 3,95 (d ancho, 1H), 3,62-3,41 (m, 4H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 5H), 2,57 (q, 2H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,95 (q, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 188

- 20 {3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



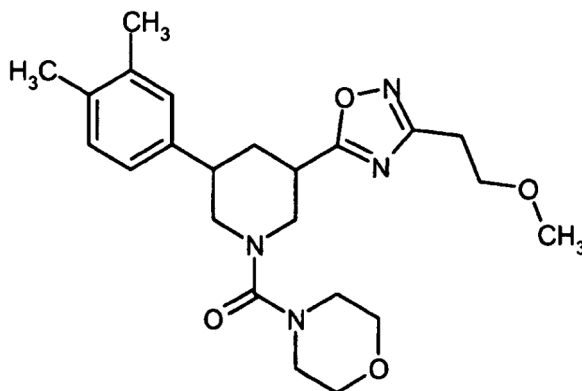
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 130A y 136 mg (0,87 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 98 mg (40 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,27 min; EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,09-7,07 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,58-3,54 (m, 5H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,19-3,17 (m, 4H), 3,05-2,89 (m, 4H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,25 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (q, 1H).

Ejemplo 189

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



La separación enantiomérica de 98 mg (0,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 188 según el Procedimiento 17D dio 30 mg del compuesto del título del Ejemplo 189 y 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 190.

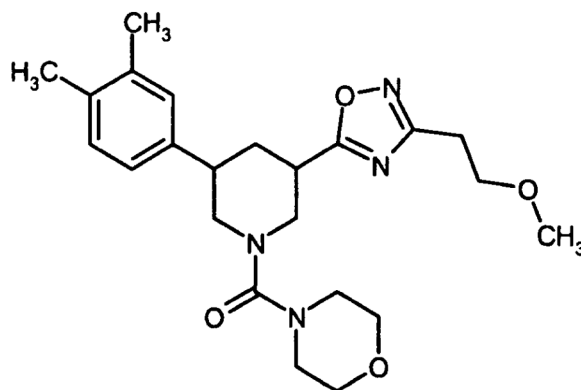
HPLC (Procedimiento 13E): Tr =7,40 min, >99,0 % ee;

- 15 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,92 min; EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,08-7,07 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,58-3,54 (m, 5H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 4H), 3,04-2,90 (m, 4H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,26 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,94 (q, 1H).

Ejemplo 190

- 20 {3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 98 mg (0,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 188 según el Procedimiento 17D dio 30 mg del compuesto del título del Ejemplo 189 y 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 190.

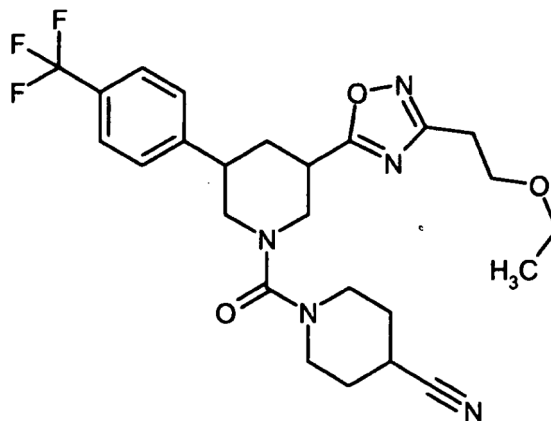
HPLC (Procedimiento 13E): Tr =9,82 min, >99,0 % ee;

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,92 min; EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,09-7,07 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,58-3,55 (m, 5H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,18 (m, 4H), 3,10-2,89 (m, 4H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,26 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (q, 1H).

Ejemplo 191

- 10 1-({3-[3-(2-Etoxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



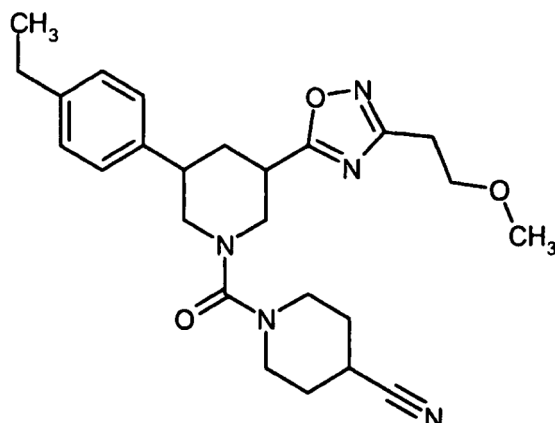
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A y 53 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 76A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 89 mg (72 % del teórico)

- 15 HPLC (Procedimiento 2A): Tr =4,63 min; EM (ESIpos): m/z = 506 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,59 (d ancho, 1H), 3,46-3,35 (m, 5H), 3,10-2,97 (m, 6H), 2,92 (t, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,01 (q, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 192

- 20 1-({3-[4-Etilfenil]-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonil)-piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



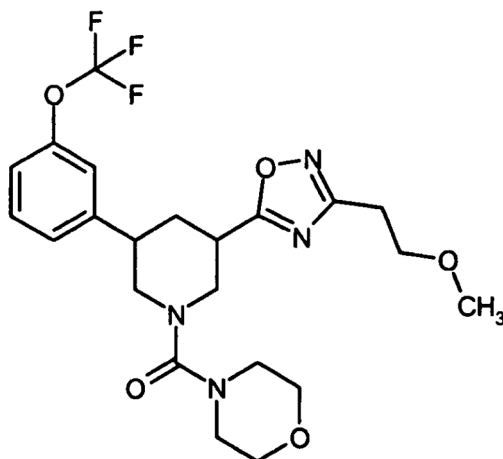
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A y 30 mg (0,37 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 42 mg (55 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr =2,34 min; EM (ESIpos): m/z = 452 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,55 (d ancho, 1H), 3,41-3,29 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,09-2,97 (m, 4H), 2,95-2,82 (m, 4H), 2,57 (q, 2H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,95 (q, 1H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 193

- 10 {3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



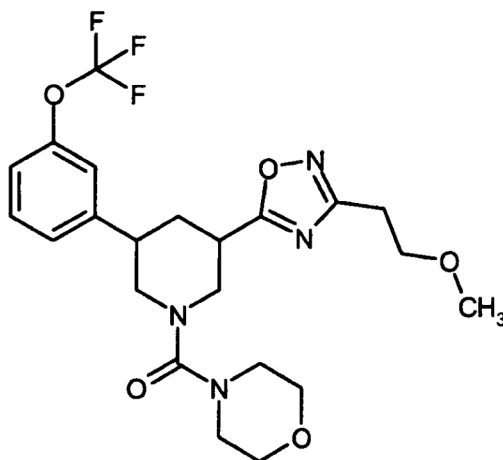
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 201A y 117 mg (0,75 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 106 mg (44 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,00 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,50-7,46 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,62-3,55 (m, 5H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,09-3,00 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,00 (q, 1H).

Ejemplo 194

- 20 {3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 95 mg (0,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 193 según el Procedimiento 18D dio 16 mg del compuesto del título del Ejemplo 194 y 22 mg del compuesto del título del Ejemplo 195.

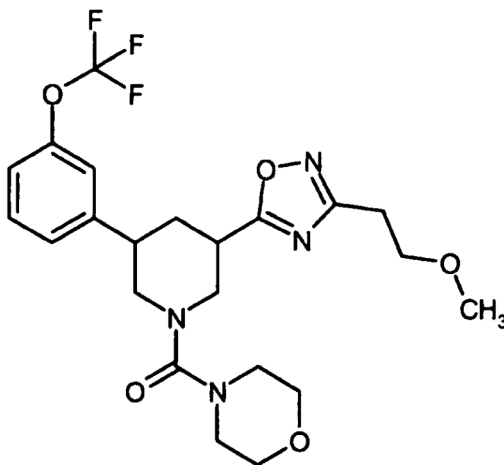
HPLC (Procedimiento 14E): Tr =5,34 min, >99,0% ee;

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,50-7,45 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,61-3,55 (m, 5H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,09-2,99 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,33 (d ancho, 1H), 2,02 (q, 1H).

Ejemplo 195

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



La separación enantiomérica de 95 mg (0,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 193 según el Procedimiento 18D dio 16 mg del compuesto del título del Ejemplo 194 y 22 mg del compuesto del título del Ejemplo 195.

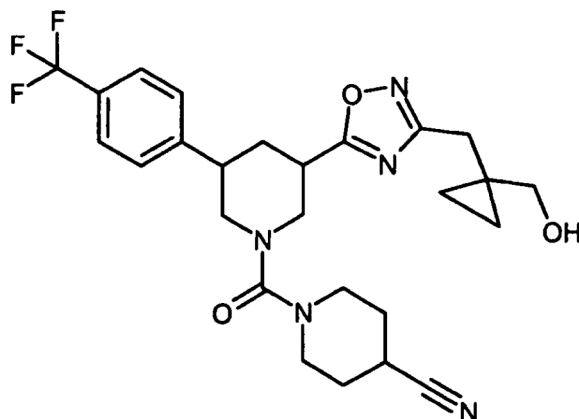
- 15 HPLC (Procedimiento 14E): Tr =6,21 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,50-7,46 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,62-3,55 (m, 5H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,11-2,99 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,31 (d ancho, 1H), 2,00 (q, 1H).

Ejemplo 196

1-({3-(3-[[1-(Hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)-fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



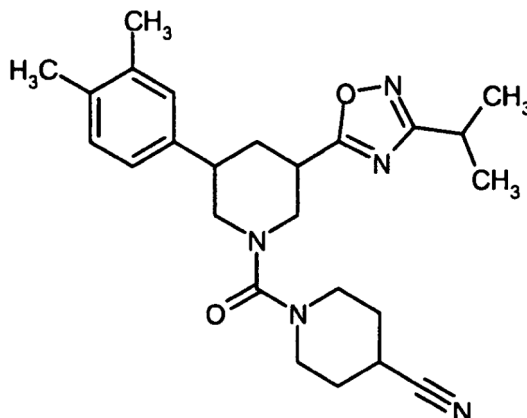
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A y 61 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 67A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 70 mg (56 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 2A): Tr =4,41 min; EM (ESIpos): m/z = 518 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,58 (t, OH), 4,00 (d ancho, 1H), 3,59 (d ancho, 1H), 3,43-3,34 (m, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,11-3,01 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,36 (d ancho, 1H), 2,01 (q, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 0,43-0,41 (m, 4H).

Ejemplo 197

1-({3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}carbonil)-piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



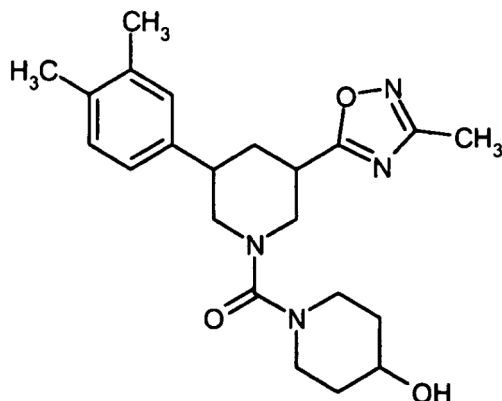
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,210 mmol) del compuesto del Ejemplo 132A y 33 mg (0,315 mmol) de N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 47 mg (51 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,36 min; EM (ESIpos): m/z = 436 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,09-7,07 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,53 (d ancho, 1H), 3,38-3,33 (m, 3H), 3,09-3,01 (m, 4H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,26 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (q, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 198

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



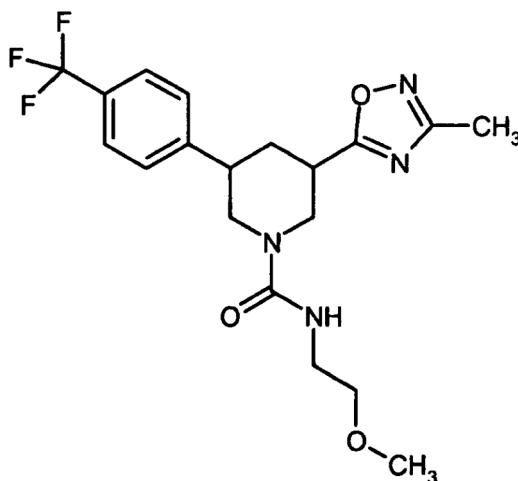
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 128A y 62 mg (0,81 mmol) de *N'*-hidroxiacetamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 154 mg (69 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 399 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,09-7,07 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,68 (d, OH), 3,93 (d ancho, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,52 (d ancho, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,99-2,76 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (q, 1H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 199

N-(2-Metoxietil)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carboxamida [isómero cis racémico]



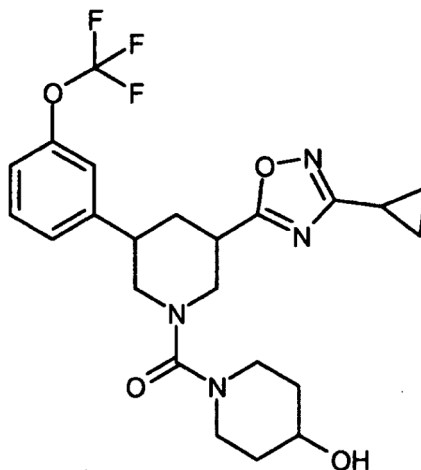
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A y 40 mg (0,534 mmol) de *N'*-hidroxiacetamida según el Procedimiento General 2. La separación diastereomérica de 62 mg de la mezcla de isómeros cis/trans según el Procedimiento 12C dio 46 mg del compuesto del título y 5,7 mg del isómero trans.

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,85 min; EM (ESIpos): m/z = 413 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 4,43 (d ancho, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,97-2,80 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,98 (dd, 1H).

Ejemplo 200

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



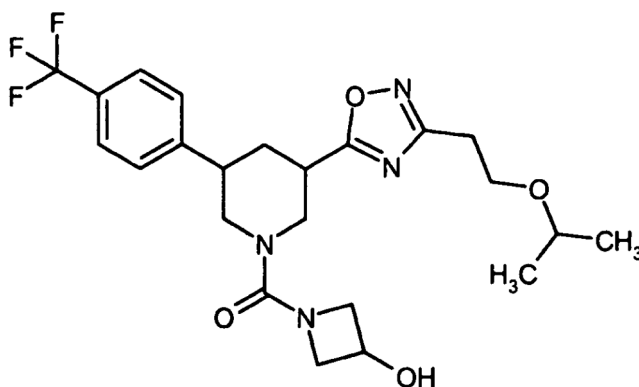
- 5 Se hicieron reaccionar 60 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 194A y 22 mg (0,22 mmol) de *N'*-hidroxyciclopropanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 45 mg (64 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,02 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ=7,36 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,09 (s ancho, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,81 (d ancho, 1H), 3,61 (d ancho, 2H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 3H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,85 (t, 1H), 2,44 (d ancho, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 3H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,49 (d, 1H), 1,08-1,02 (m, 4H).

Ejemplo 201

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



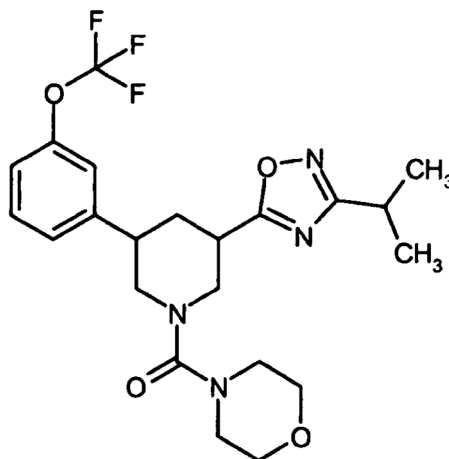
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A y 66 mg (0,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 28 mg (20 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 2A): Tr =4,41 min; EM (DCIpos): m/z = 483 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,58 (d, OH), 3,43-3,35 (m, 1H), 4,15 (d ancho, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,76 (d ancho, 1H), 3,72-3,67 (m, 4H), 3,55 (quintuplete, 1H), 3,05-2,97 (m, 3H), 2,89 (t, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,02 (q, 1H), 1,04 (d, 6H).

Ejemplo 202

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



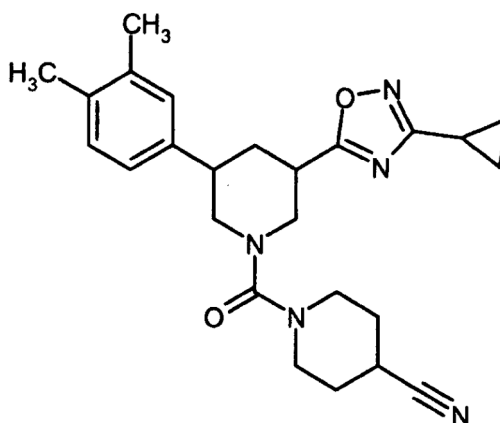
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 201A y 39 mg (0,37 mmol) de *N'*-hidroxi-2-propanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 79 mg (68 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,38 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,49-7,45 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,59-3,55 (m, 4H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 4H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,98 (q, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 203

1-{[3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-(3,4-dimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil}-piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



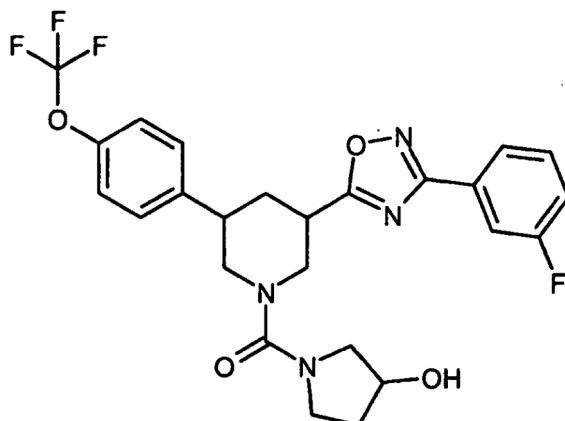
- 15 Se hicieron reaccionar 80 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 132A y 32 mg (0,32 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 41 mg (45 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,27 min; EM (ESIpos): m/z = 434 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,09-7,07 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 3,92 (d ancho, 1H), 3,52 (d ancho, 1H), 3,37-3,27 (m, 3H), 3,09-3,03 (m, 3H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,22 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 3H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 204

{3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona
[mezcla de diastereómeros]



- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 179A y 19 mg (0,21 mmol) de 3-pirrolidinol según el Procedimiento General 5. Rendimiento: 43 mg (39 % del teórico)

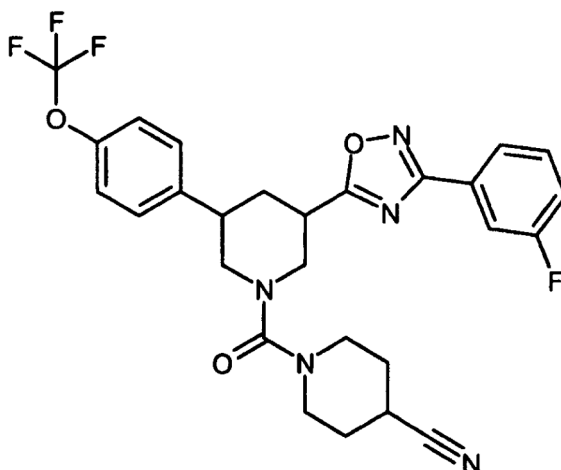
CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,68 min; EM (ESIpos): m/z = 521 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 4,89 (d, OH), 4,23 (s ancho, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,72 (t ancho, 1H), 3,57-3,41 (m, 3H), 3,15-2,88 (m, 4H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,75-1,73 (m, 1H).

10

Ejemplo 205

1-({3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



- 15 Se hicieron reaccionar 85 mg (0,20 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 108A) y 49 mg (0,3 mmol) de 3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 69 mg (63 % del teórico).

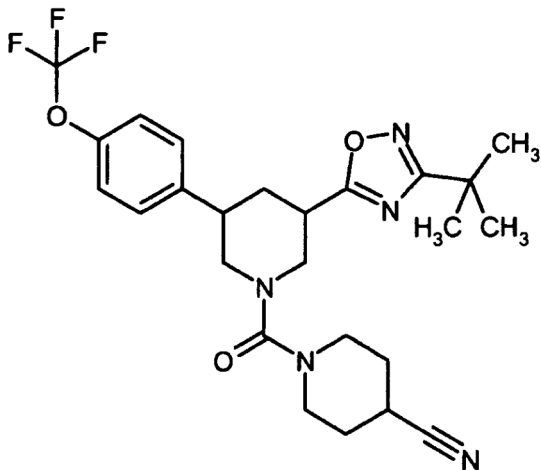
HPLC (Procedimiento 3B): Tr =2,59 min; EM (ESIpos): m/z = 544,2 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,34 (d ancho, 2H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,46-3,65 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,97-3,17 (m, 6H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,07 (q, 1H), 1,83-1,93 (s ancho, 2H), 1,64-1,75 (s ancho, 2H).

20

Ejemplo 206

1-({3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



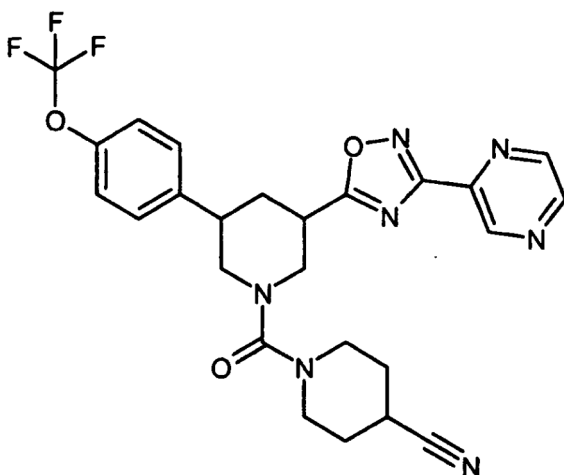
- 5 Se hicieron reaccionar 85 mg (0,20 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 108A) y 35 mg (0,3 mmol) de *N'*-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 61 mg (60 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 3B): Tr =2,52 min; EM (ESlpos): m/z = 506 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,56 (d ancho, 1H), 3,32-3,43 (m, 3H), 2,93-3,14 (m, 6H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,97 (q, 1H), 1,85 (d ancho, 2H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 207

1-({3-[3-(Pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



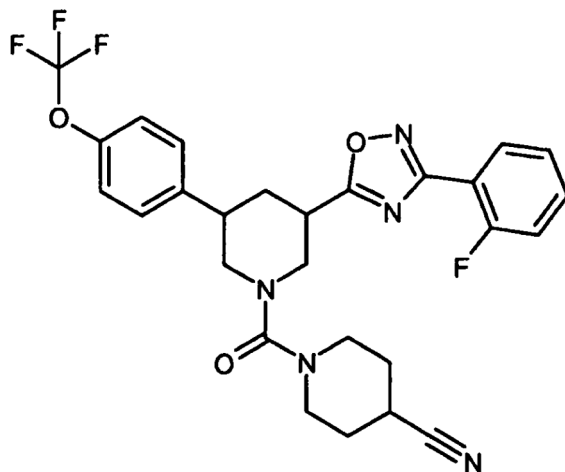
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 108A) y 49 mg (0,35 mmol) de *N'*-hidroxipirazin-2-carboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 69 mg (56 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2B): Tr =1,28 min; EM (ESlpos): m/z = 528 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9,27 (d, 1H), 8,86-8,90 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,51-3,66 (m, 2H), 3,34-3,45 (m, 2H), 2,97-3,20 (m, 6H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,08 (q, 1H). 1,83-1,94 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 208

1-({3-[3-(2-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



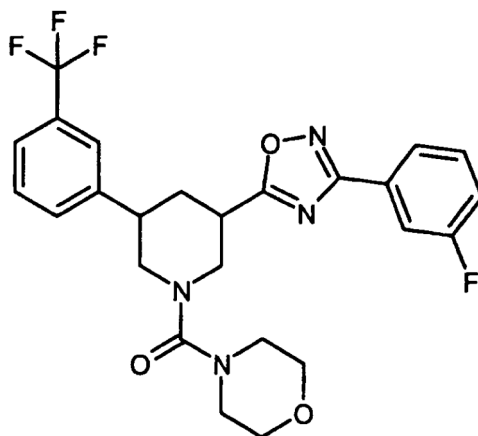
- 5 Se hicieron reaccionar 85 mg (0,2 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 108A) y 46 mg (0,3 mmol) de 2-fluoro-*N*'-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 69 mg (63 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 3B): Tr =2,48 min; EM (ESIpos): m/z = 544 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,03 (dt, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,39-7,52 (m, 4H), 7,34 (d, 1H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,47-3,66 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 2H), 2,96-3,17 (m, 6H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,07 (q, 1H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 209

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



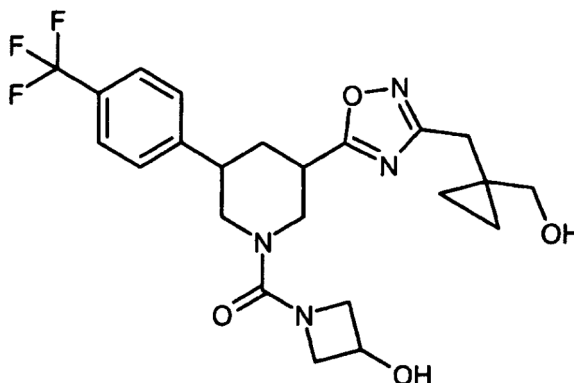
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 147A y 60 mg (0,39 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 75 mg (57 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,46 min; EM (ESIpos): m/z = 505 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,62-7,57 (m, 3H), 7,49-7,44 (m, 1H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,59-3,54 (m, 4H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 3H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,14 (q, 1H).

Ejemplo 210

(3-Hidroxiazetidín-1-il){3-(3-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidín-1-il}metanona [isómero cis racémico]



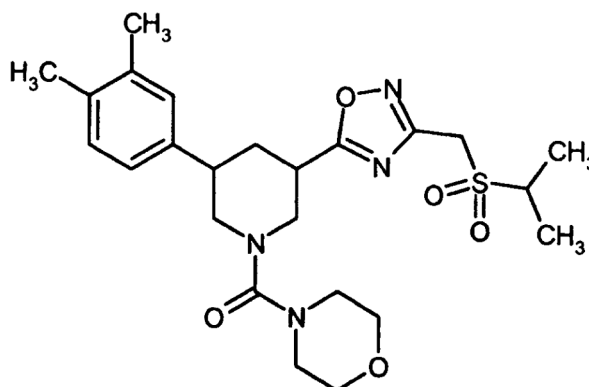
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A y 67 mg (0,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 67A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 33 mg (26 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 2A): Tr =4,10 min; EM (DCIpos): m/z = 481 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ=7,60 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 3H), 4,02 (d ancho, 1H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,04 (t, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,50 (d ancho, 1H), 2,00 (q, 1H), 0,56 (s, 4H).

Ejemplo 211

[3-(3,4-Dimetilfenil)-5-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piperidín-1-il](morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



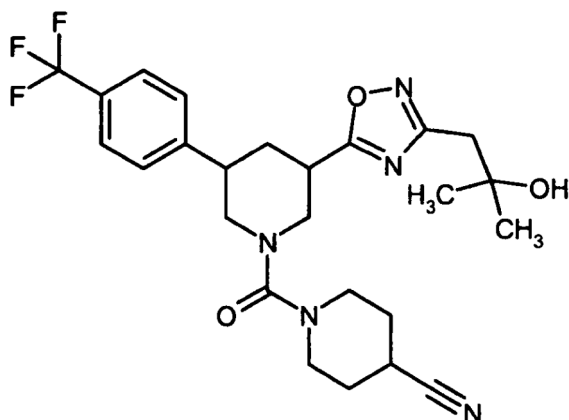
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,289 mmol) del compuesto del Ejemplo 130A y 78 mg (0,433 mmol) de N'-hidroxi-2-(propan-2-ilsulfonil)etanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 108 mg (75 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 491 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,10-7,08 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,58-3,55 (m, 5H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 4H), 3,21-3,06 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,31 (d ancho, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (q, 1H), 1,31 (d, 6H).

Ejemplo 212

1-({3-[3-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidín-1-il}carbonil)piperidín-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



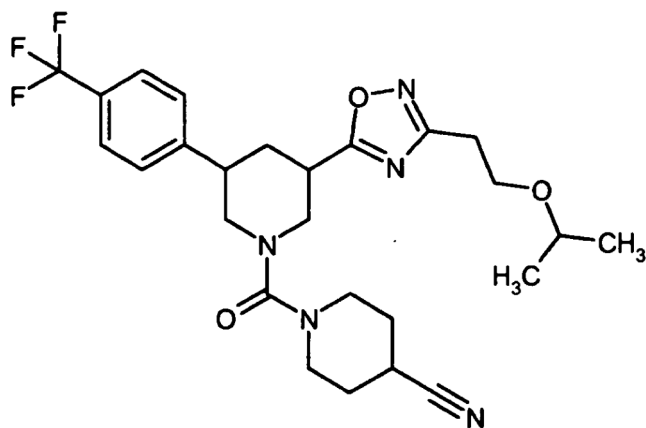
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,188 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A y 52 mg (0,281 mmol) de *N*',3-dihidroxi-3-metilbutanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 65 mg (67 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,96 min; EM (ESIpos): $m/z = 506 [M+H]^+$;

- 5 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ =7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,43-3,36 (m, 3H), 3,11-2,98 (m, 6H), 2,78 (s, 2H), 2,35 (d ancho, 1H), 2,01 (q, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,16 (s, 6H).

Ejemplo 213

- 10 1-({3-[3-[2-(Propan-2-iloxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



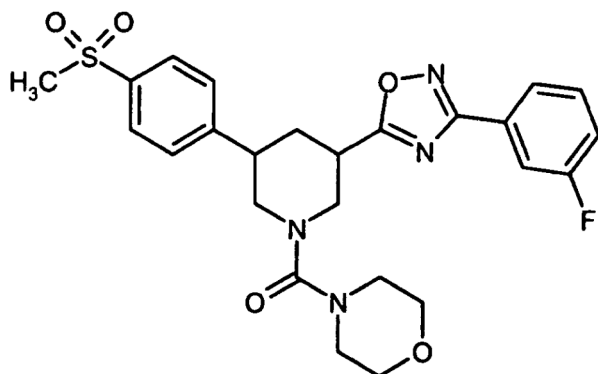
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A y 60 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 54 mg (42 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 1A): Tr =4,75 min; EM (ESIpos): $m/z = 420 [M+H]^+$;

- 15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ =7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 3H), 3,10-2,97 (m, 6H), 2,89 (t, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,01 (q, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,10 (d, 6H).

Ejemplo 214

- 20 {3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



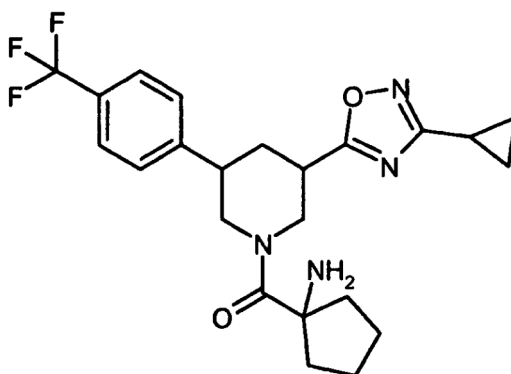
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,151 mmol) del compuesto del Ejemplo 198A y 35 mg (0,227 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 54 mg (67 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 2,24 min; EM (ESIpos): m/z = 515 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,90 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,49-7,44 (m, 1H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,70 (d ancho, 1H), 3,59-3,56 (m, 4H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,23-3,19 (m, 6H), 3,17-3,04 (m, 4H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,12 (q, 1H).

Ejemplo 215

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



Se cargaron 114 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 189A inicialmente en 2 ml de diclorometano y se añadieron 160 µl (237 mg, 2,08 mmol) de ácido trifluoroacético.

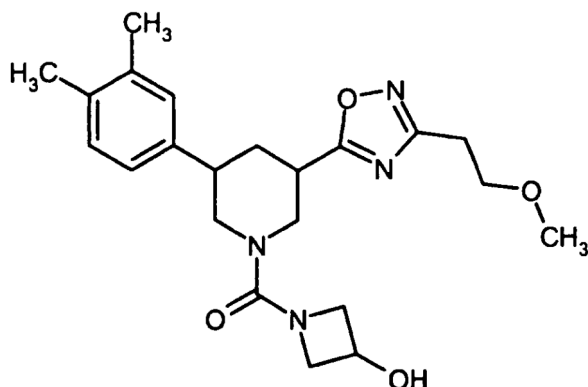
- 15 La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se añadieron 5 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 59 mg (63 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 1A): Tr = 4,32 min; EM (ESIpos): m/z = 449 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 5,17-4,54 (2H, NH₂), 2,99 (s ancho, 2H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,15-1,84 (m, 6H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 4H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 2H).

- 20 **Ejemplo 216**

3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(3-hidroxi-azetidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



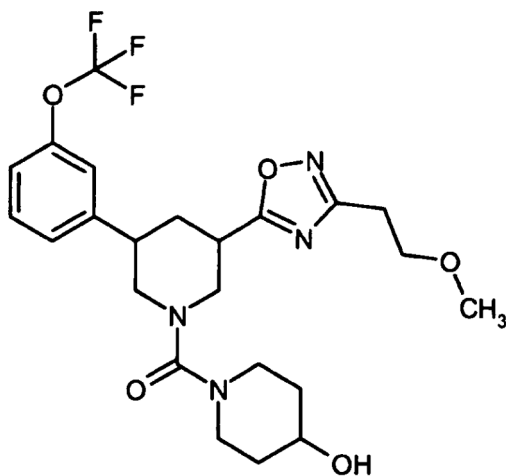
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,602 mmol) del compuesto del Ejemplo 134A y 142 mg (0,903 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 99 mg (40 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,07 min; EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,09-7,07 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,57 (d, OH), 4,37 (sextuplete, 1H), 4,14 (d ancho, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,71-3,66 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,25 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (q, 1H).

Ejemplo 217

- 10 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[3-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il} metanona [isómero cis racémico]



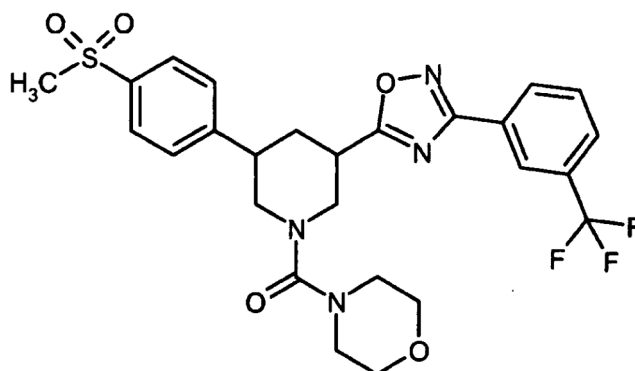
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 194A y 113 mg (0,72 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 182 mg (73 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,20 min; EM (ESIpos): m/z = 499 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,50-7,44 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 4,68 (d, OH), 3,94 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,05-2,88 (m, 7H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,00 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 2H).

Ejemplo 218

- 20 [3-[4-(Metilsulfonil)fenil]-5-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}]piperidin-1-il(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



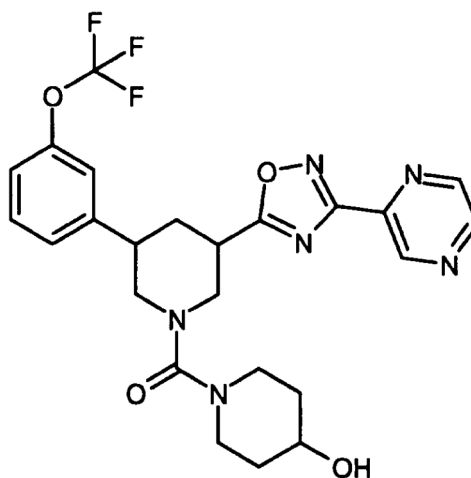
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 198A y 46 mg (0,23 mmol) de *N'*-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 61 mg (69 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,28 min; EM (ESIpos): m/z = 565 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,35 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,66 (d ancho, 1H), 3,59-3,53 (m, 5H), 3,24-3,21 (m, 7H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,12 (q, 1H).

Ejemplo 219

- 10 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[3-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



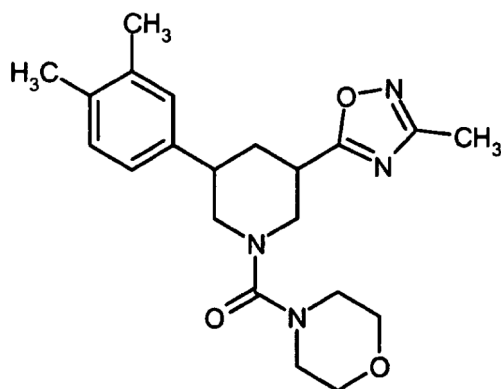
Se hicieron reaccionar 60 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 194A y 30 mg (0,22 mmol) de *N'*-hidroxipirazin-2-carboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 36 mg (48 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,79 min; EM (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9,27 (d, 1H), 8,90-8,86 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 4,69 (d, OH), 4,05 (d ancho, 1H), 3,65-3,39 (m, 5H), 3,14 (t, 1H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,36 (d ancho, 1H), 2,08 (q, 1H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 220

[3-(3,4-Dimetilfenil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il](morfolin-4-il)-metanona [isómero cis racémico]



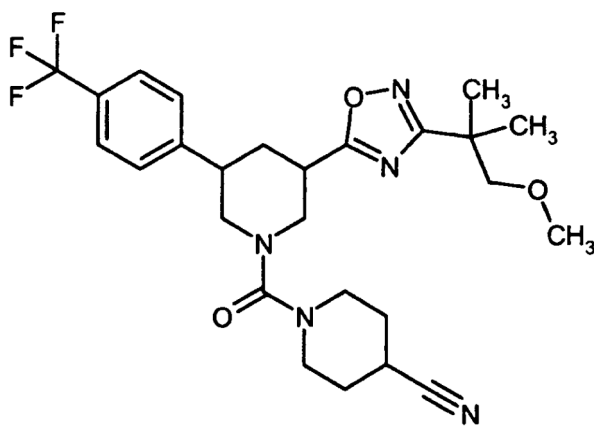
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 130A y 33 mg (0,43 mmol) de *N'*-hidroxiacetamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 68 mg (61 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,91 min; EM (ESIpos): m/z = 385 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,09-7,07 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,59-3,55 (m, 5H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 4H), 3,00 (t, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,94 (q, 1H).

Ejemplo 221

- 10 1-({3-[3-(1-Metoxi-2-metilpropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-il}carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



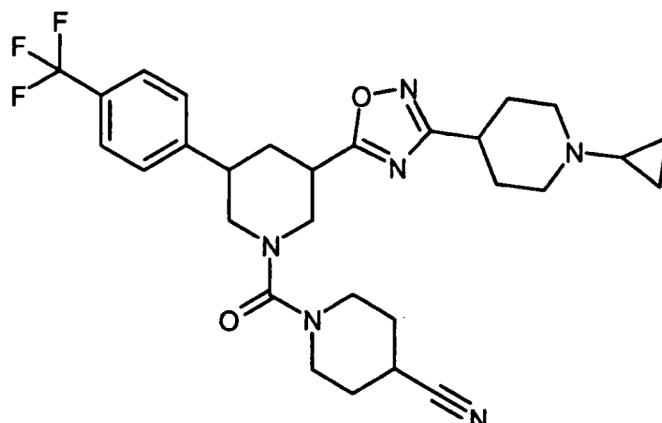
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,188 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A y 41 mg (0,281 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxi-2,2-dimetilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 55 mg (56 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,70 min; EM (ESIpos): m/z = 520 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 5,57 (d, OH), 3,97 (d ancho, 1H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,40-3,37 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 5H), 2,32 (d ancho, 1H), 1,99 (q, 1H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo 222

- 20 1-({3-[3-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-il}carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



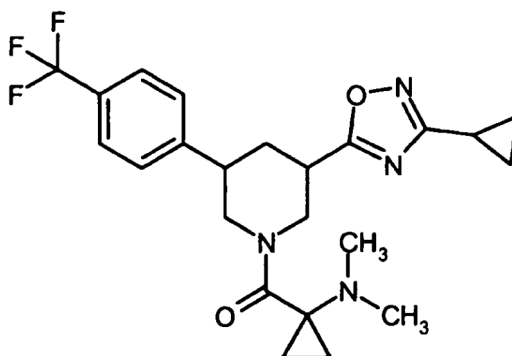
Se hicieron reaccionar 155 mg (0,363 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A y 100 mg (0,545 mmol) del compuesto del Ejemplo 75A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 76 mg (38 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 557 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,11-2,93 (m, 8H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 3H), 2,00 (q, 1H), 1,90-1,85 (m, 4H), 1,71-1,55 (m, 5H), 0,43-0,39 (m, 2H), 0,30-0,27 (m, 2H).

Ejemplo 223

- 10 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}[1-(dimetil-amino)ciclopropil]metanona [isómero cis racémico]



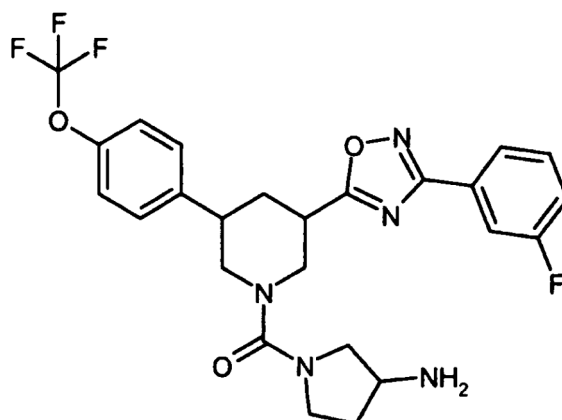
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 183A y 42 mg (0,33 mmol) de ácido 1-(dimetilamino)ciclopropanocarboxílico según el Procedimiento General 7. Rendimiento: 120 mg (90 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 1A): Tr =4,31 min; EM (ESIpos): m/z = 449 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,70 (d ancho, 1H), 4,38 (d ancho, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 3H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,15 (s, 6H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 4H), 0,82-0,77 (m, 2H).

Ejemplo 224

- 20 (3-Aminopirrolidin-1-il){3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [mezcla de diastereómeros]



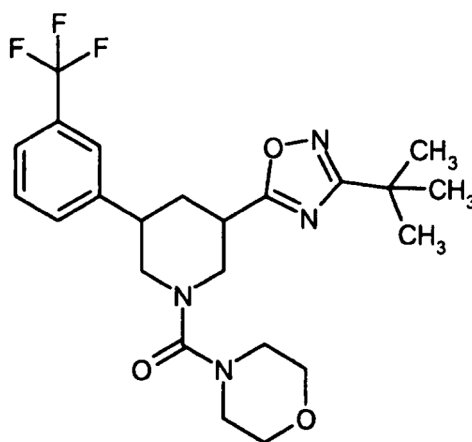
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 179A y 34 mg (0,21 mmol) de pirrolidin-3-amina según el Procedimiento General 5. Rendimiento: 32 mg (28 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,17 min; EM (ESIpos): m/z = 520 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 4,14 (d ancho, 1H), 3,72 (d ancho, 1H), 3,52-3,41 (m, 3H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,06 (t, 1H), 3,01-2,92 (m, 3H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,05 (q, 1H), 1,86 (sextuplete, 1H), 1,77 (s ancho, 1H), 1,53 (sextuplete, 1H).

Ejemplo 225

- 10 {3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



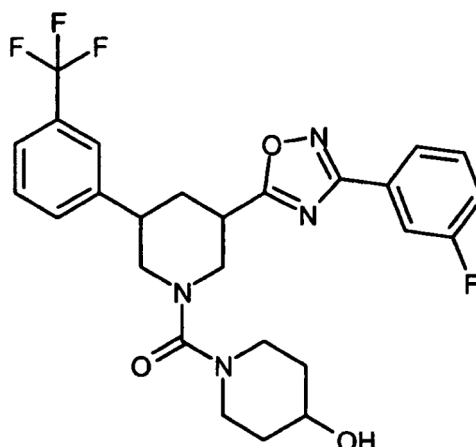
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 147A y 45 mg (0,39 mmol) de t-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida (A. Hamze et al. J. Org. Chem. 2003, 68, 7316) según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 89 mg (70 % del teórico)

- 15 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,44 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,73 (s ancho, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,14-3,04 (m, 3H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,02 (q, 1H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 226

- 20 {3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



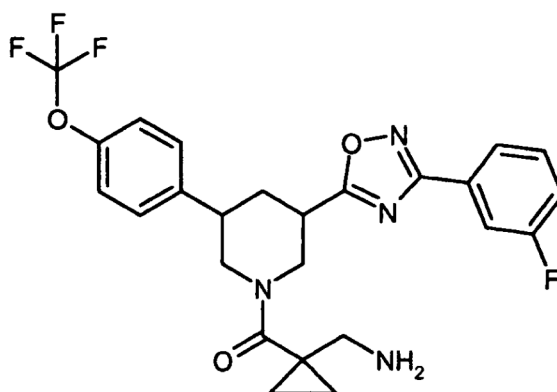
Se hicieron reaccionar 75 mg (0,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 150A y 52 mg (0,3 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 16 mg (18 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,42 min; EM (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,69-7,59 (m, 4H), 7,49-7,44 (m, 1H), 4,69 (d, OH), 4,04 (d ancho, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 3H), 3,18-3,07 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,11 (q, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 227

- 10 [1-(Aminometil)ciclopropil]{3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluoro-metoxi)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



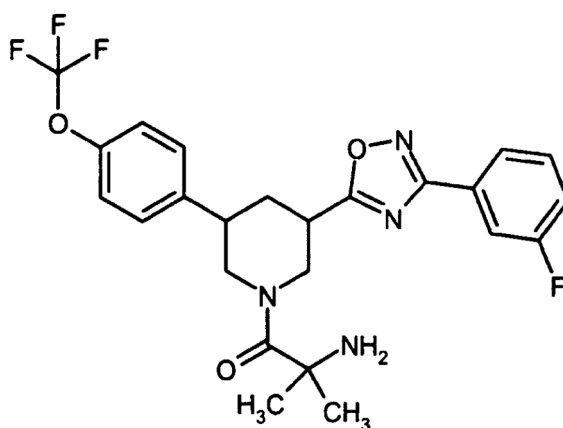
- 15 Se cargaron 124 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 79A inicialmente en 5 ml de diclorometano y se añadieron 158 µl (234 mg, 2,05 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h, y luego se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 92 mg (88 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 505 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 4,81 (d ancho, 1H), 4,38 (d ancho, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,25-2,95 (m, 3H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,15 (q, 1H), 0,79-0,71 (m, 4H).

- 20 **Ejemplo 228**

2-Amino-1-{3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-2-metilpropan-1-ona [isómero cis racémico]



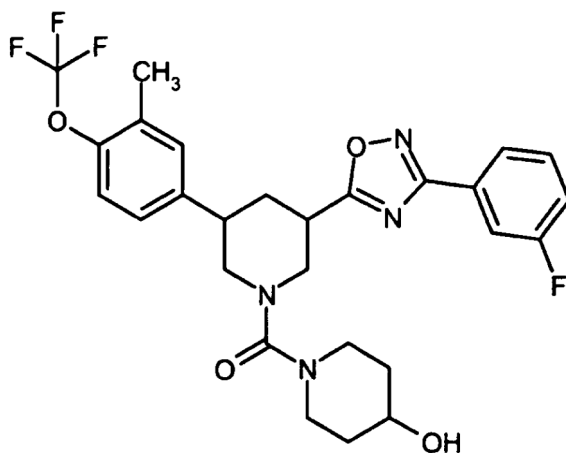
Se cargaron 110 mg (0,186 mmol) del compuesto del Ejemplo 188A inicialmente en 1,4 ml de diclorometano y se añadieron 143 μ l (212 mg, 1,87 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h, y luego se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 48 mg (53 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,84 min; EM (ESIpos): m/z = 493 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,87 (dd, 1H), 7,75 (ddd, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 5,39 (s ancho, NH), 5,02 (s ancho, NH), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,08-2,89 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 3H), 2,50 (d ancho, 1H), 2,16 (q, 1H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Ejemplo 229

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



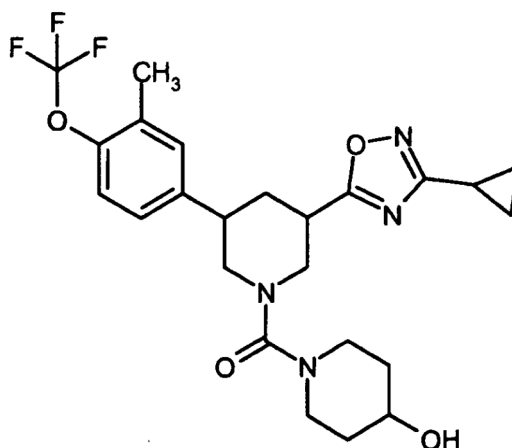
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 170A y 51 mg (0,33 mmol) de 3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 60 mg (50 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,52 min; EM (ESIpos): m/z = 549 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,87 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,69 (d, OH), 4,05 (d ancho, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 3H), 3,09 (t, 1H), 3,02-2,90 (m, 4H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (q, 1H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 230

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



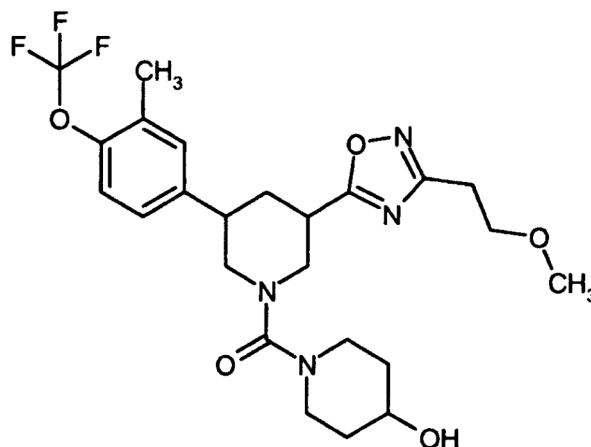
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 170A y 33 mg (0,331 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 41 mg (37 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 495 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,36 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,68 (d, OH), 3,90 (d ancho, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,53 (d ancho, 1H), 3,49-3,45 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 5H), 2,38-2,35 (m, 4H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,91 (q, 1H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 231

- 10 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[3-metil-4-(trifluoro-metoxi)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



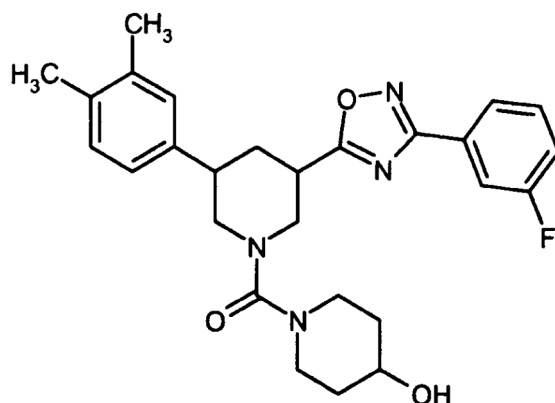
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,221 mmol) del compuesto del Ejemplo 170A y 52 mg (0,331 mmol) del compuesto del Ejemplo 64A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 39 mg (35 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 513 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,36 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,67 (d, OH), 3,93 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,56 (d ancho, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,96-2,78 (m, 7H), 2,28-2,24 (m, 4H), 1,96 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 232

- 20 {3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(4-hidroxi-piperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



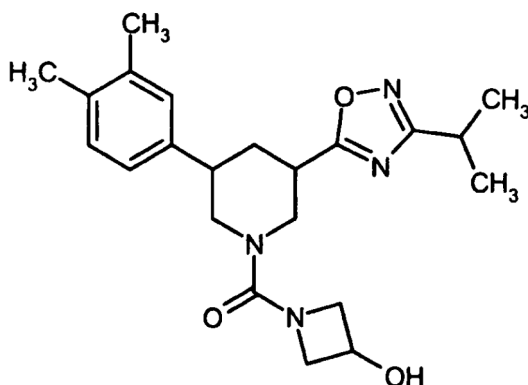
Se hicieron reaccionar 80 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 128A y 51 mg (0,33 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 69 mg (65 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,45 min; EM (ESIpos): m/z = 479 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,68 (d, OH), 4,04 (d ancho, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 4H), 3,07 (t, 1H), 2,97-2,81 (m, 4H), 2,36 (d ancho, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (q, 1H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 233

- 10 {3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



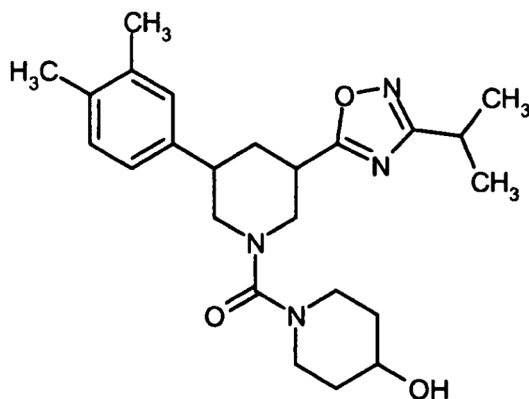
Se hicieron reaccionar 72 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 134A y 43 mg (0,33 mmol) de N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 17 mg (19 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,27 min; EM (ESIpos): m/z = 399 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,10-7,07 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 5,57 (d, OH), 4,38 (sextuplete, 1H), 4,15 (d ancho, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,71-3,66 (m, 3H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,09-2,86 (m, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,25 (d ancho, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,96 (q, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 234

- 20 {3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(4-hidroxi-piperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



Se hicieron reaccionar 80 mg (0,222 mmol) del compuesto del Ejemplo 128A y 35 mg (0,333 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2.

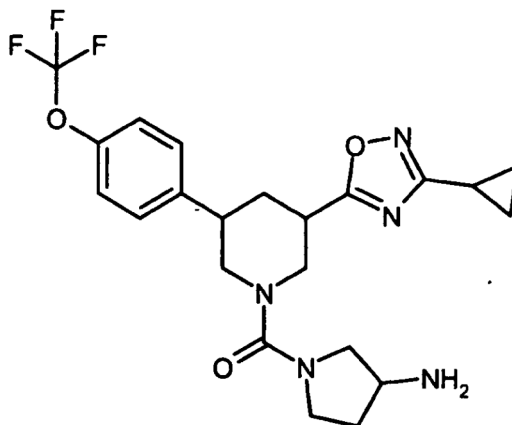
Rendimiento: 55 mg (59 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,32 min; EM (ESIpos): m/z = 427 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,09-7,07 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,68 (d, OH), 3,93 (d ancho, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 3H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,97-2,82 (m, 3H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,26 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 235

- 10 (3-Aminopirrolidin-1-il){3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [mezcla de diastereómeros]



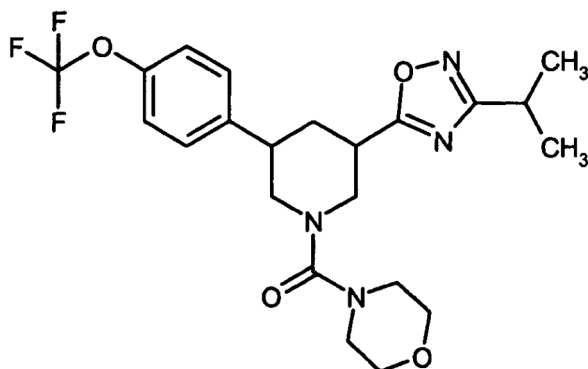
Se hicieron reaccionar 90 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 176A y 83 mg (0,52 mmol) de clorhidrato de 3-aminopirrolidina según el Procedimiento General 6. Rendimiento: 13 mg (15 % del teórico)

- 15 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,05 min; EM (ESIpos): m/z = 466 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,01 (d ancho, 1H), 3,68 (d ancho, 1H), 3,46-3,38 (m, 4H), 2,96-2,87 (m, 4H), 2,28 (d ancho, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,51 (sextuplete, 1H), 1,01-1,07 (m, 2H), 0,90-0,83 (m, 2H).

Ejemplo 236

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



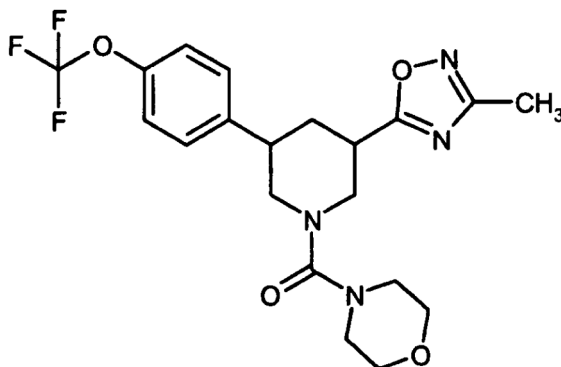
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A y 76 mg (0,75 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 144 mg (58 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,58 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,38 (tt, 1H), 3,20-3,18 (m, 4H), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 237

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



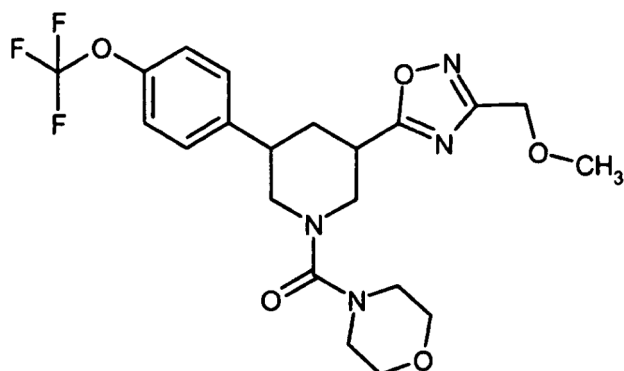
- 10 Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A y 74 mg (0,75 mmol) de *N'*-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 119 mg (52 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,31 min; EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,38 (tt, 1H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,03 (t, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H).

- 15 **Ejemplo 238**

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



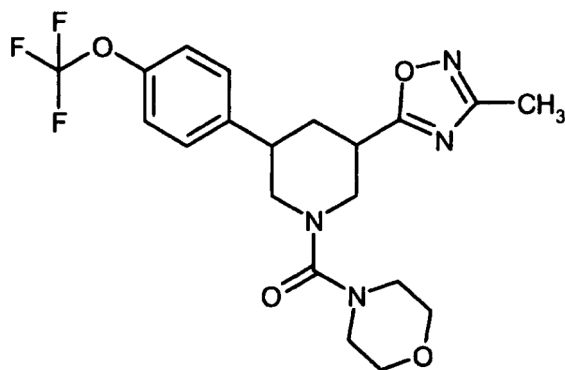
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A y 31 mg (0,30 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metoxietanimidamida (J. Med. Chem., 1997, 40, 8, 1230-1246) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 19 mg (16 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,25 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,01 (d ancho, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,44 (tt, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 4H), 3,09-2,94 (m, 3H), 2,33 (d ancho, 1H), 1,98 (q, 1H).

Ejemplo 239

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



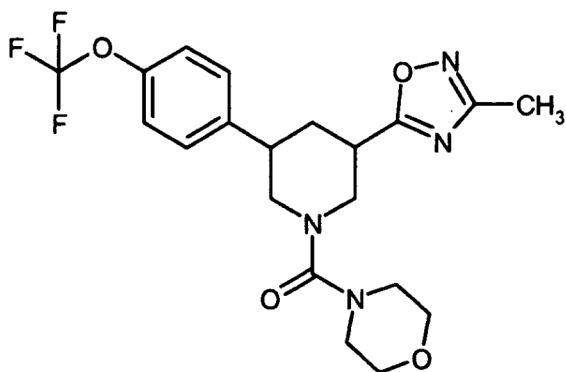
La separación enantiomérica de 95 mg del racemato del Ejemplo 237 según el Procedimiento 9D dio 42 mg del compuesto del título del Ejemplo 239 y 41 mg del compuesto del título del Ejemplo 240.

HPLC (Procedimiento 7E): Tr =17,58 min, >99,5 % ee;

- 15 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr =2,26 min; EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 240

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



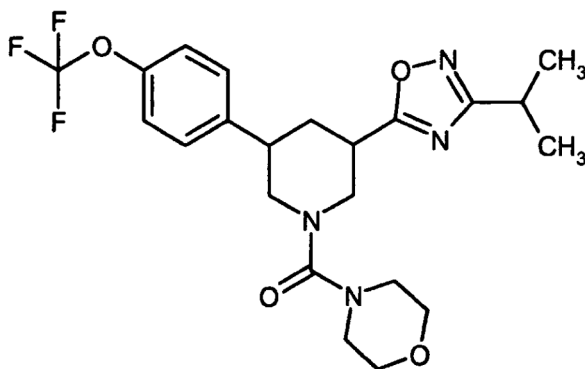
La separación enantiomérica de 95 mg del racemato del Ejemplo 237 según el Procedimiento 9D dio 42 mg del compuesto del título del Ejemplo 239 y 41 mg del compuesto del título del Ejemplo 240.

HPLC (Procedimiento 7E): Tr =42,67 min, >99,5 % ee;

- 5 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr =2,26 min; EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 241

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



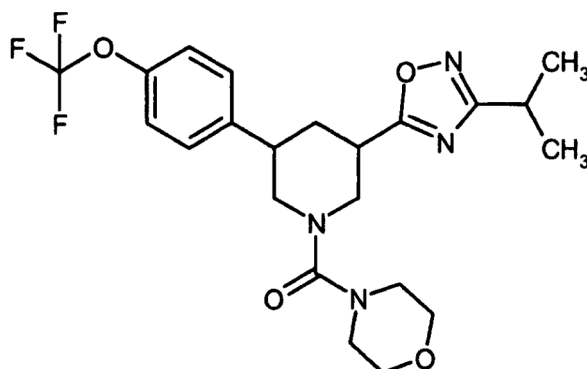
- 10 La separación enantiomérica de 130 mg del racemato del Ejemplo 236 según el Procedimiento 9D dio 52 mg del compuesto del título del Ejemplo 241 y 55 mg del compuesto del título del Ejemplo 242.

HPLC (Procedimiento 7E): Tr =12,40 min, >99,5 % ee;

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,29 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 242

- 15 Morfolin-4-il-{3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



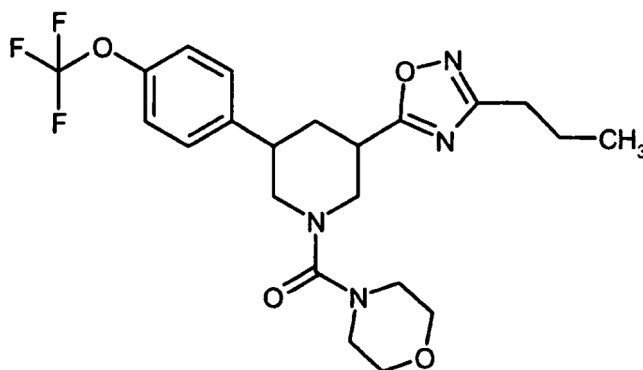
La separación enantiomérica de 130 mg del racemato del Ejemplo 236 según el Procedimiento 9D dio 52 mg del compuesto del título del Ejemplo 241 y 55 mg del compuesto del título del Ejemplo 242.

HPLC (Procedimiento 7E): Tr =19,54 min, >99,5 % ee;

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,29 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 243

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



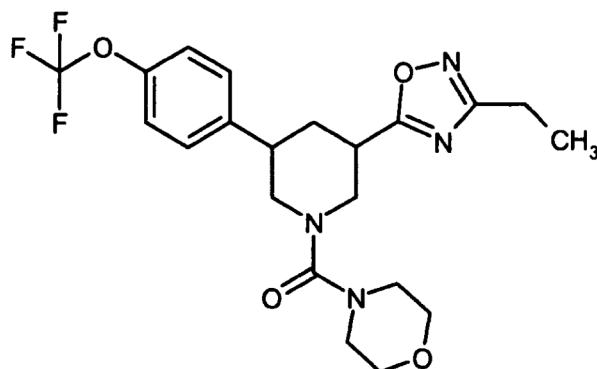
- 10 Se hicieron reaccionar 150 mg (0,373 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A y 70 mg (0,746 mmol) de *N'*-hidroxibutanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 174 mg (93 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,39 (tt, 1H), 3,22-3,16 (m, 4H), 3,06-2,94 (m, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H), 1,72-1,63 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

- 15 **Ejemplo 244**

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



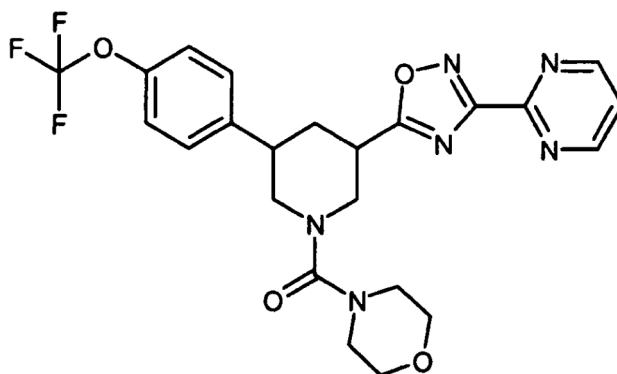
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,373 mmol) de los compuestos del Ejemplo 44A y 66 mg (0,746 mmol) de *N'*-hidroxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 81 mg (93 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,32 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,38 (tt, 1H), 3,22-3,16 (m, 4H), 3,07-2,94 (m, 3H), 2,70 (q, 2H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 245

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



10

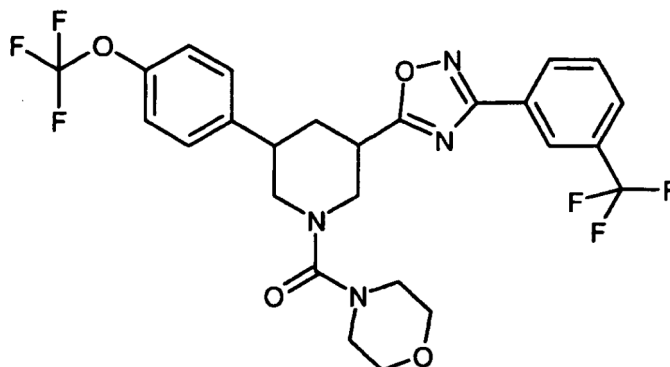
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 77 mg (0,56 mmol) de *N'*-hidroxipirimidin-2-carboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 100 mg (51 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 3B): Tr =1,84 min; EM (ESIpos): m/z = 505 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9,03 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,65 (d ancho, 1H), 3,62-3,49 (m, 5H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,15 (t, 1H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,08 (q, 1H).

Ejemplo 246

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

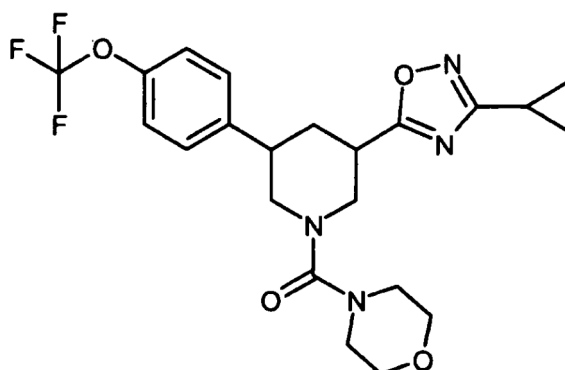


Se hicieron reaccionar 150 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 114 mg (0,56 mmol, 1,5 eq.) de *N'*-hidroxi-3-(trifluorometil)bencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 123 mg (58 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 3B): Tr =2,69 min; EM (ESIpos): m/z = 571 [M+H]⁺.

Ejemplo 247

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



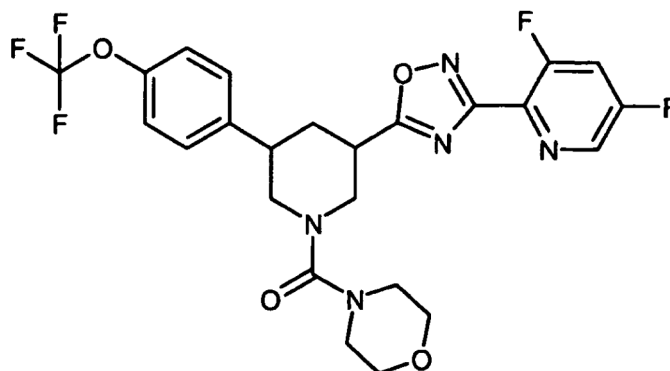
- 10 Se hicieron reaccionar 150 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 60 mg (0,56 mmol, 1,5 eq.) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 104 mg (59 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 3B): Tr =2,22 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,65-3,49 (m, 6H), 3,26-3,39 (m, 1H), 3,19 (t, 4H), 3,09-2,91 (m, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 1,94 (q, 1H), 1,01-1,10 (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H).

Ejemplo 248

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

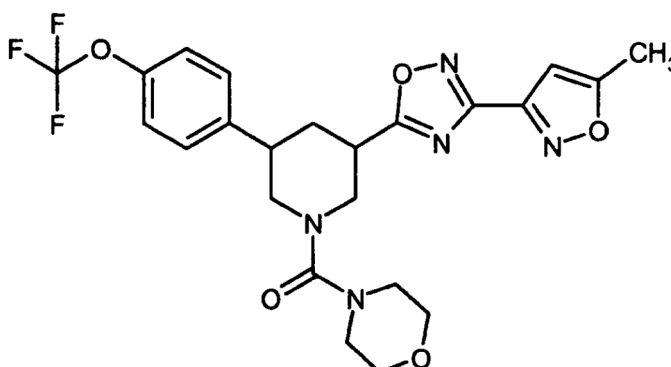


Se hicieron reaccionar 150 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 91 mg (0,56 mmol) de 3,5-difluoro-*N'*-hidroxipiridin-2-carboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 131 mg (63 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2B): Tr =1,33 min; EM (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺.

Ejemplo 249

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



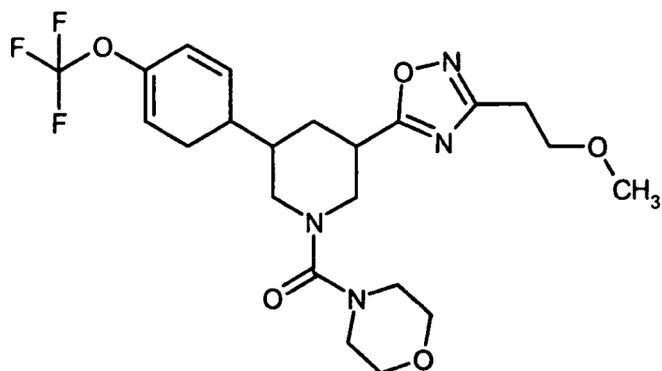
- 10 Se hicieron reaccionar 150 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 80 mg (0,56 mmol) de *N'*-hidroxi-5-metilisoxazol-3-carboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 101 mg (54 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2B): Tr =1,35 min; EM (ESIpos): m/z = 508,1 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,62-3,49 (m, 5H), 3,22 (t, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,01 (d ancho, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,07 (q, 1H).

Ejemplo 250

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



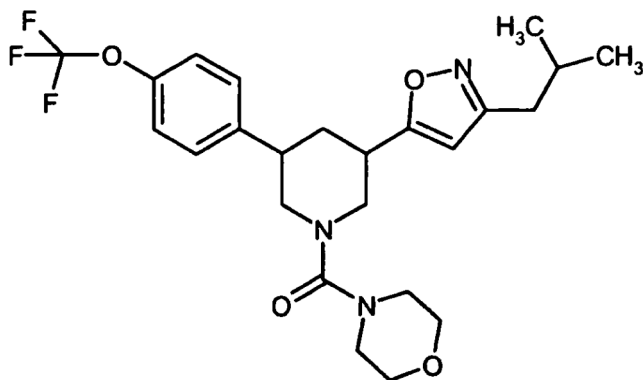
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,20 mmol) de ácido 1-(morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 44A) y 66 mg (0,56 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 77 mg (42 % del teórico).

- 5 HPLC (Procedimiento 2B): Tr =1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,49-3,64 (m, 5H), 3,34-3,47 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 5H), 2,91-3,09 (m, 5H), 2,32 (d ancho, 1H), 1,98 (q, 1H).

Ejemplo 251

{3-[3-(2-Metilpropil)isoxazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



10

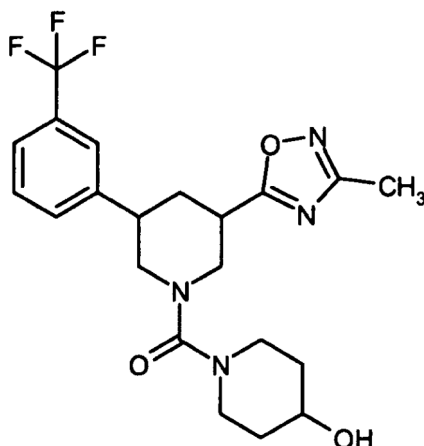
A 0 °C, se añadieron 0,5 ml de una solución 2,5 M de n-butil litio en hexano a una solución de 72 mg (0,62 mmol) de oxima de 4-metilpentan-2-ona en 0,65 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió entonces gota a gota una solución de 100 mg (aproximadamente 0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 43A en 0,45 ml de THF. La mezcla se dejó calentar hasta TA y luego se agitó a TA durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato sódico y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 51 mg (42 % del teórico).

15

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,14 min; EM (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 252

- 20 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



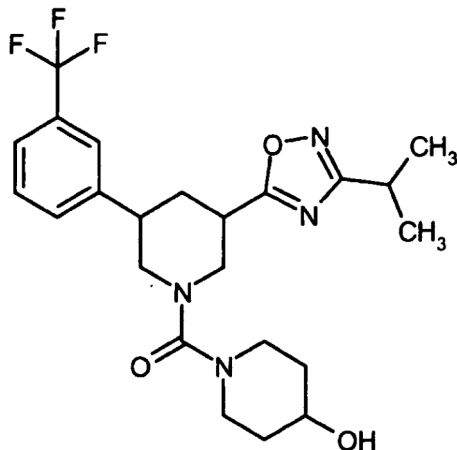
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 150A y 39 mg (0,51 mmol) de *N'*-hidroxiacetamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 71 mg (48 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,76 min; EM (ESIpos): m/z = 439 [M+H]⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H), 4,68 (d, OH), 3,93 (d ancho, 1H), 3,63-3,35 (m, 4H), 3,07-2,97 (m, 3H), 2,93-2,82 (m, 3H), 2,33-2,30 (m, 4H), 2,03 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 253

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



10

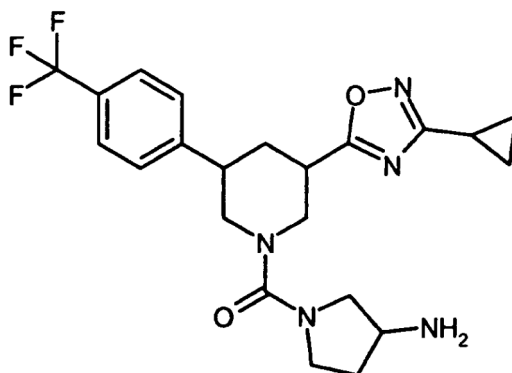
Se hicieron reaccionar 75 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 150A y 27 mg (0,25 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 26 mg (33 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,02 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 4,68 (d, OH), 3,94 (d ancho, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 4H), 2,91 (t, 2H), 2,33 (d ancho, 1H), 2,04 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 254

(3-Aminopirrolidin-1-il){3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-il}metanona [mezcla de diastereómeros]



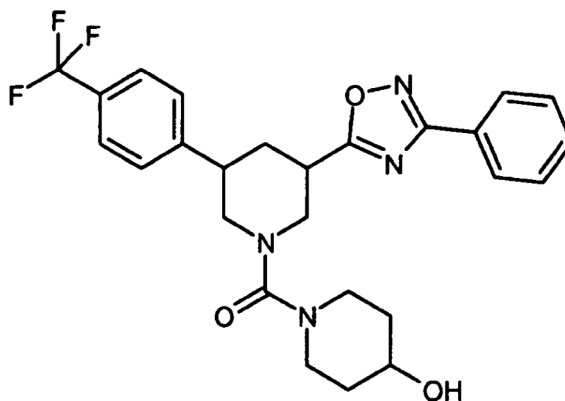
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 184A y 95 mg (0,60 mmol) de clorhidrato de 3-aminopirrolidina según el Procedimiento General 6. Rendimiento: 25 mg (27 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 2A): Tr =4,17 min; EM (ESIpos): m/z = 450 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,02 (d ancho, 1H), 3,70 (d ancho, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,01-2,91 (m, 4H), 2,29 (d ancho, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,96 (q, 1H), 1,07-0,99 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 255

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



10

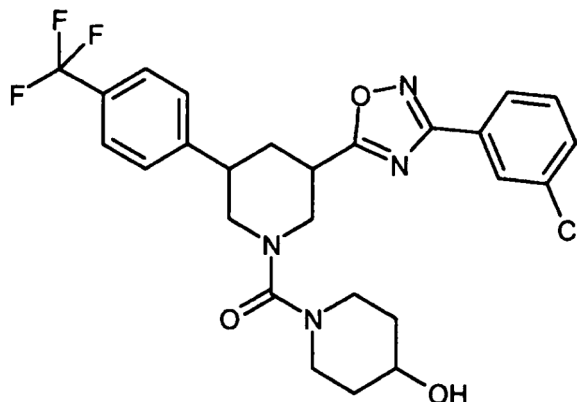
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 39,4 mg (0,28 mmol) de N'-hidroxibencenocarboximidamida (95 % de pureza) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 68,3 mg (53 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,62 min; EM (ESIpos): m/z = 501 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,02 (dd, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,63-7,54 (m, 5H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 3H), 3,17-2,99 (m, 3H), 2,94 (t ancho, 2H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,33 (q ancho, 2H).

Ejemplo 256

- 20 {3-[3-(3-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



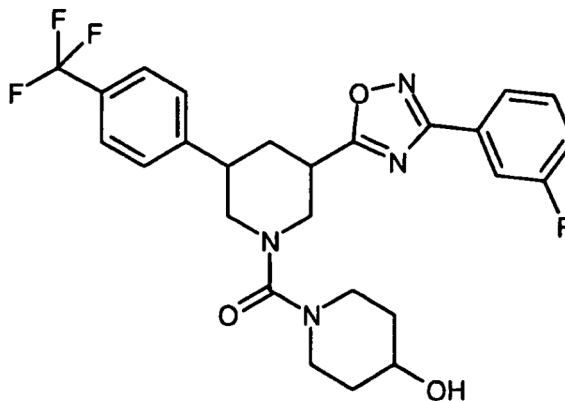
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 46,9 mg (0,28 mmol) de 3-cloro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 69,5 mg (52 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,49 min; EM (ESIpos): m/z = 553 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,02-7,96 (m, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,65-7,56 (m, 3H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 3H), 3,17-3,02 (m, 3H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 1H), 1,74 (d ancho, 2H), 1,33 (q ancho, 2H).

Ejemplo 257

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



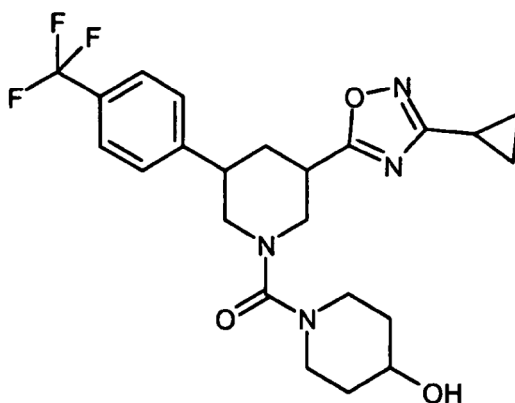
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 42,3 mg (0,275 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida (Ejemplo 73A) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 63,9 mg (48 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,41 min; EM (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,88 (d ancho, 2H), 7,76 (ddd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,47 (ddd, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 3H), 3,17-2,99 (m, 3H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,33 (q ancho, 2H).

Ejemplo 258

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



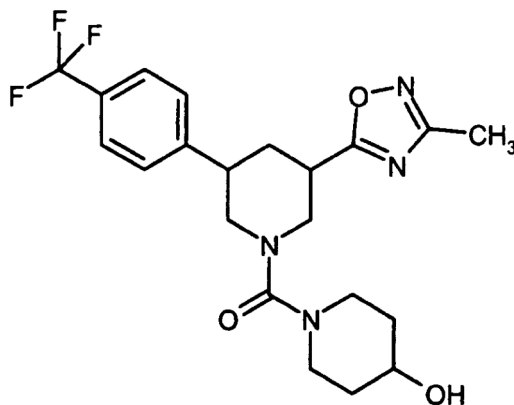
5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 27,5 mg (0,275 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida (Ejemplo 78A) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 51,8 mg (45 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,99 min; EM (ESIpos): m/z = 465 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,68 (d, 1H), 3,92 (d ancho, 1H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,05-2,94 (m, 3H), 2,90 (t ancho, 2H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,11 (sept, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,71 (d ancho, 2H), 1,30 (q ancho, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H), 0,91-0,85 (m, 2H)

10 **Ejemplo 259**

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



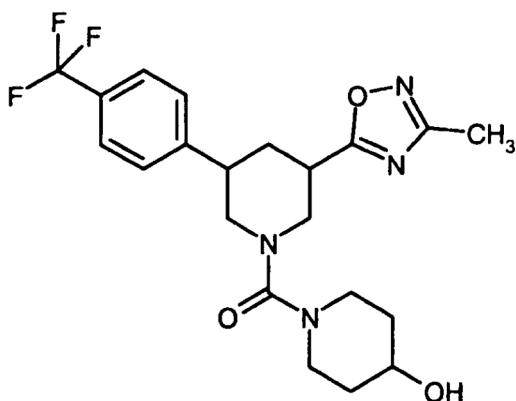
15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 20,4 mg (0,275 mmol) de *N'*-hidroxiacetamidina según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 57,9 mg (51 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,78 min; EM (ESIpos): m/z = 439 [M+H]⁺;

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,40 (tt, 1H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,90 (t ancho, 2H), 2,33 (s ancho, 4H), 2,01 (dd, 1H), 1,72 (d ancho, 2H), 1,30 (q ancho, 2H).

Ejemplo 260

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



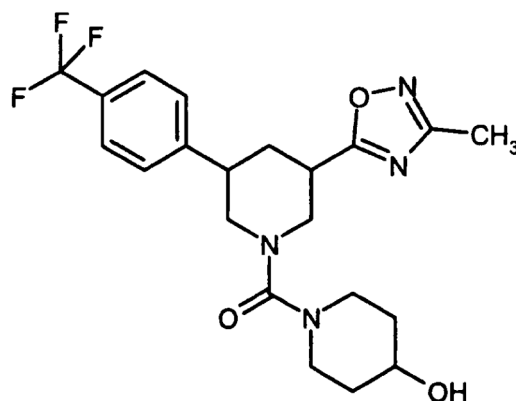
La separación enantiomérica de 175 mg del racemato del Ejemplo 259 según el Procedimiento 10D dio 73 mg del compuesto del título del Ejemplo 260 y 73 mg del compuesto del título del Ejemplo 261.

HPLC (Procedimiento 18E): Tr =5,09 min, >99 % ee;

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,78 min; EM (ESIpos): m/z = 439 [M+H]⁺.

Ejemplo 261

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



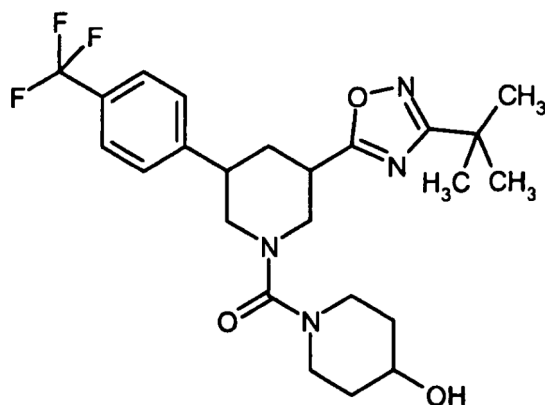
- 10 La separación enantiomérica de 175 mg del racemato del Ejemplo 259 según el Procedimiento 10D dio 73 mg del compuesto del título del Ejemplo 260 y 73 mg del compuesto del título del Ejemplo 261.

HPLC (Procedimiento 18E): Tr =19,4 min, >99 % ee;

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,78 min; EM (ESIpos): m/z = 439 [M+H]⁺.

Ejemplo 262

- 15 {3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



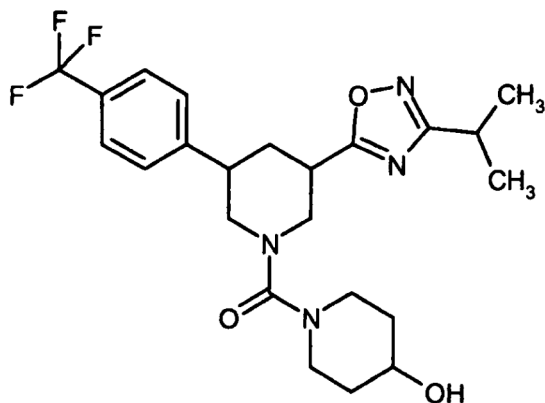
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 31,9 mg (0,275 mmol) de *N'*-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 55,6 mg (46 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,20 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,68 (d, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,39 (tt, 1H), 3,10-2,98 (m, 3H), 2,90 (t ancho, 2H), 2,33 (d ancho, 4H), 2,01 (dd, 1H), 1,72 (d ancho, 2H), 1,30 (s ancho, 2H).

Ejemplo 263

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



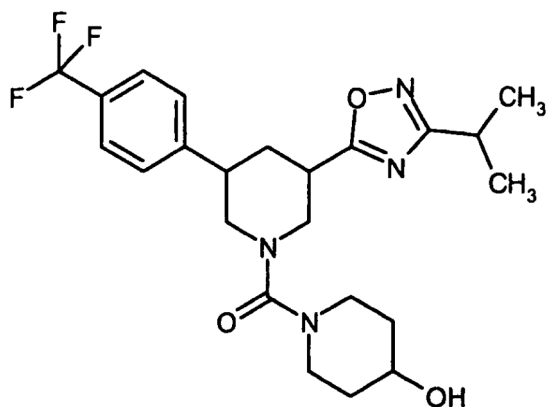
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 28,1 mg (0,275 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 71,4 mg (60 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,40 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,67 (d, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,40 (tt, 1H), 3,10-2,96 (m, 4H), 2,90 (t ancho, 2H), 2,33 (d ancho, 1H), 2,01 (dd, 1H), 1,72 (d ancho, 2H), 1,31 (q ancho, 2H), 1,25 (d, 6H).

- 20 **Ejemplo 264**

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



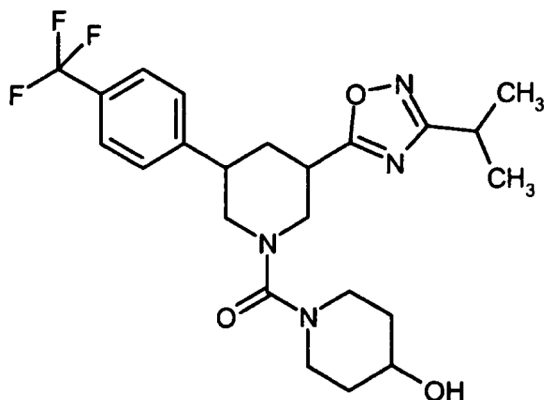
La separación enantiomérica de 209 mg del racemato del Ejemplo 263 según el Procedimiento 10D dio 90,4 mg del compuesto del título del Ejemplo 264 y 94,5 mg del compuesto del título del Ejemplo 265.

HPLC (Procedimiento 18E) Tr =4,34 min, >99 % ee;

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,40 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 265

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



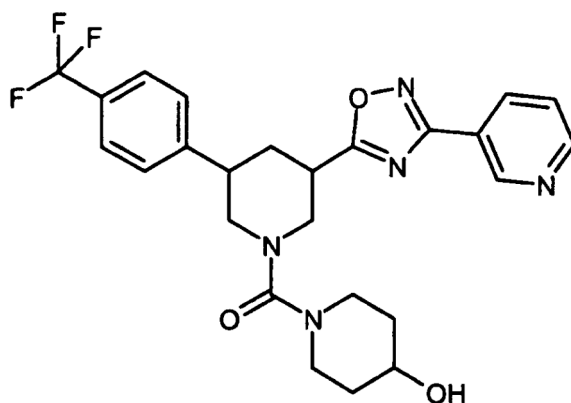
- 10 La separación enantiomérica de 209 mg del racemato del Ejemplo 263 según el Procedimiento 10D dio 90,4 mg del compuesto del título del Ejemplo 264 y 94,5 mg del compuesto del título del Ejemplo 265.

HPLC (Procedimiento 18E): Tr =7,37 min, >99 % ee;

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,40 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 266

- 15 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



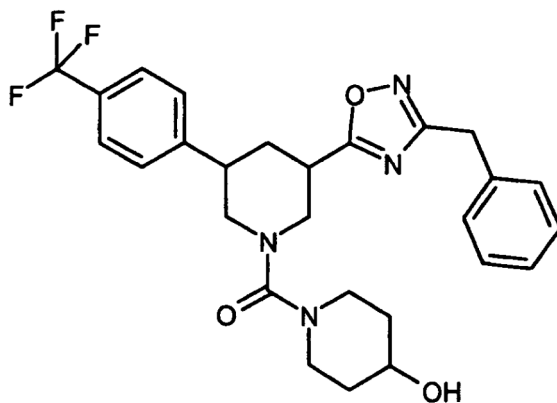
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 37,7 mg (0,275 mmol) de *N'*-hidroxipiperidin-3-carboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 26,0 mg (21 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,20 min; EM (ESIpos): m/z = 502 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9,17 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,37 (dt, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62 (ddd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,67-3,45 (m, 5H), 3,18-3,00 (m, 3H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,12 (dd, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,33 (q ancho, 2H).

Ejemplo 267

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



Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 41,3 mg (0,275 mmol) de *N'*-hidroxi-2-feniletanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 61,5 mg (47 % del teórico).

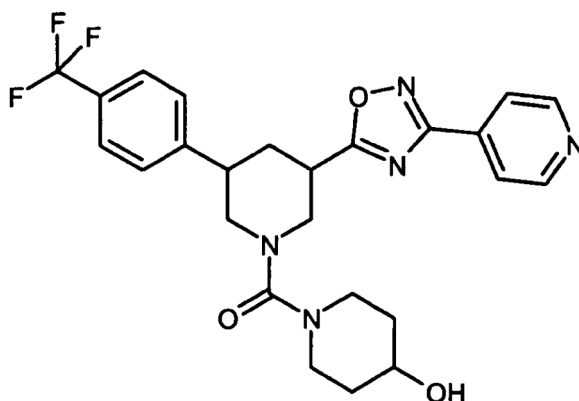
15

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,34 min; EM (ESIpos): m/z = 515 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,36-7,22 (m, 5H), 4,67 (d, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,40 (tt, 1H), 3,07-2,94 (m, 3H), 2,90 (t ancho, 2H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,99 (dd, 1H), 1,71 (d ancho, 2H), 1,30 (q ancho, 2H).

- 20 **Ejemplo 268**

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



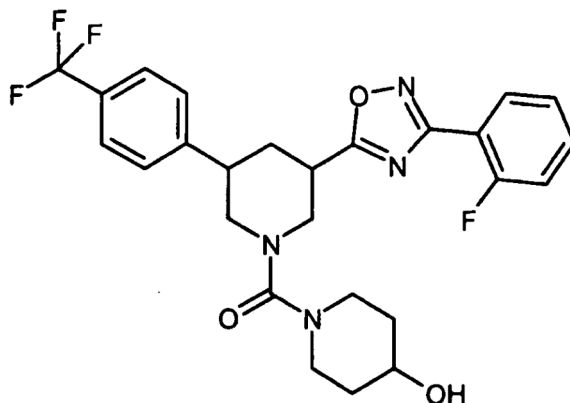
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 37,7 mg (0,275 mmol) de *N'*-hidroxipiridin-4-carboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 88,7 mg (69 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 502 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,83 (dd, 2H), 7,98 (dd, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 4,03 (d ancho, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 3,18-3,00 (m, 3H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,44 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 2H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,32 (q ancho, 2H).

Ejemplo 269

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



Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 42,3 mg (0,275 mmol) de 2-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 55,6 mg (42 % del teórico).

15

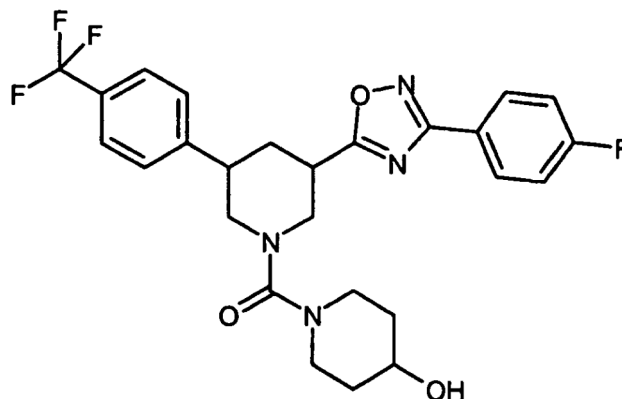
CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,19 min; EM (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,03 (dt, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,66-3,45 (m, 5H), 3,17-2,99 (m, 3H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 1H), 1,74 (d ancho, 2H), 1,33 (q ancho, 2H).

20

Ejemplo 270

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



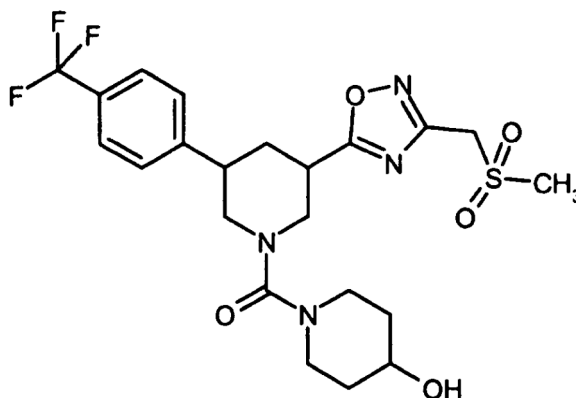
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 42,3 (0,275 mmol) de 4-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 59,1 mg (46 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,29 min; EM (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,07 (m c, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,41 (tt, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 3H), 3,16-2,98 (m, 3H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,10 (dd, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,32 (q ancho, 2H).

Ejemplo 271

- 10 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-[(metilsulfonyl)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluoro-metil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



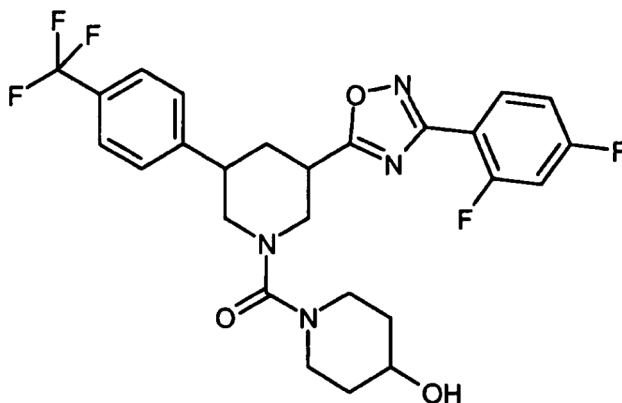
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 41,8 mg (0,275 mmol) de *N'*-hidroxi-2-(metilsulfonyl)etanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 20,6 mg (16 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,03 min; EM (ESIpos): m/z = 517 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,69 (d, 1H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,03 (quin, 3H), 2,92 (t ancho, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,04 (dd, 1H), 1,72 (d ancho, 2H), 1,31 (q ancho, 2H).

- 20 **Ejemplo 272**

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



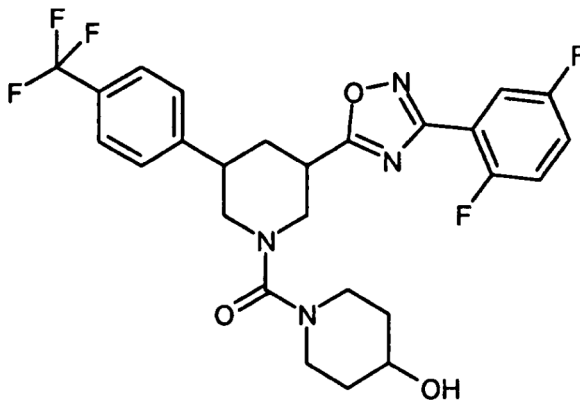
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 47,3 (0,275 mmol) de 2,4-difluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 52,1 mg (38 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,62 min; EM (ESIpos): m/z = 537 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,09 (m c 1H), 7,72 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,54 (m c, 1H), 7,32 (dt, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 3H), 3,17-2,99 (m, 3H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,10 (dd, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,33 (q ancho, 2H).

Ejemplo 273

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



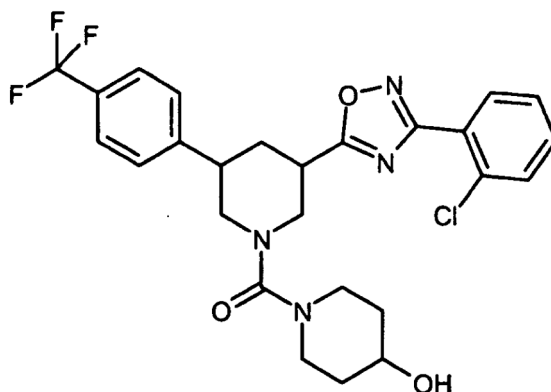
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 47,3 (0,275 mmol) de 2,5-difluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida (Ejemplo 74A) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 68,1 mg (51 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,62 min; EM (ESIpos): m/z = 537 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,82-7,75 (m, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,54 (dt, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,68-3,45 (m, 5H), 3,17-2,99 (m, 3H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,33 (q ancho, 2H).

Ejemplo 274

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



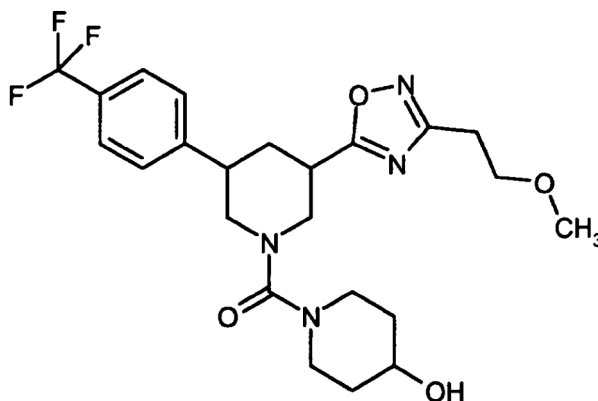
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,250 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 46,9 (0,275 mmol) de 2-cloro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 53,0 mg (39 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,65 min; EM (ESIpos): m/z = 535 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,92 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,54 (dt, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,67-3,45 (m, 5H), 3,17-2,99 (m, 3H), 2,93 (t ancho, 2H), 2,44 (d ancho, 1H), 2,10 (dd, 1H), 1,74 (d ancho, 2H), 1,33 (q ancho, 2H).

Ejemplo 275

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



- 15 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,624 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 108 mg (0,687 mmol, 75 % de pureza) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 56,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 275 y 55,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 276 (36 % del teórico).

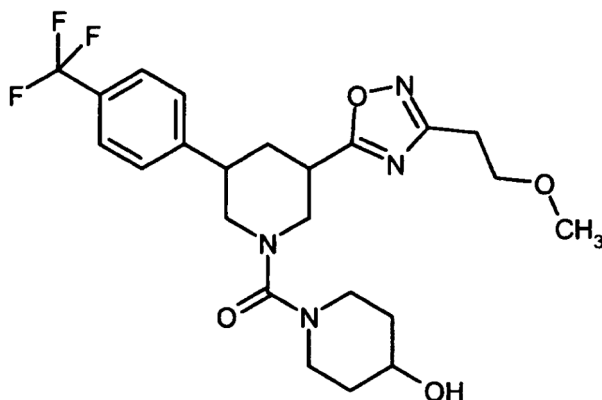
HPLC (Procedimiento 18E): Tr =5,70 min, >99,5 % ee;

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,68 (d, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,52-3,36 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,09-2,98 (m, 3H), 2,98-2,86 (m, 4H), 2,33 (d ancho, 1H), 2,01 (dd, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,31 (q ancho, 2H).

Ejemplo 276

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



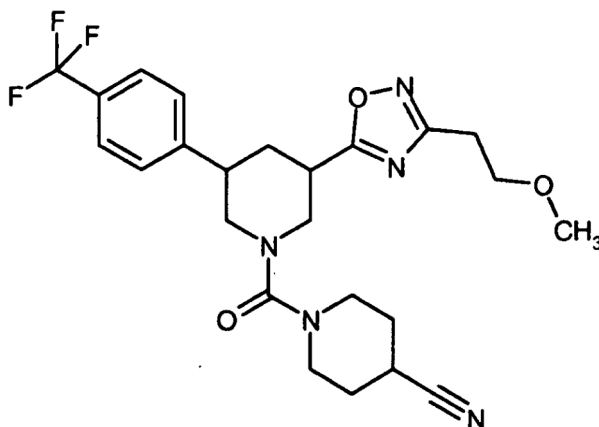
- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,624 mmol) de ácido 1-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 99A) y 108 mg (0,687 mmol, 75 % de pureza) de *N*'-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 56,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 275 y 55,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 276 (36 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 18E): Tr =17,4 min, >99,5 % ee;

- 10 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 277

1-({3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piperidin-4-carbonitrilo
[isómero cis enantioméricamente puro]



- 15 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,611 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 106 mg (0,672 mmol, 75 % de pureza) de *N*'-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 77,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 277 y 70,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 278 (47 % del teórico).

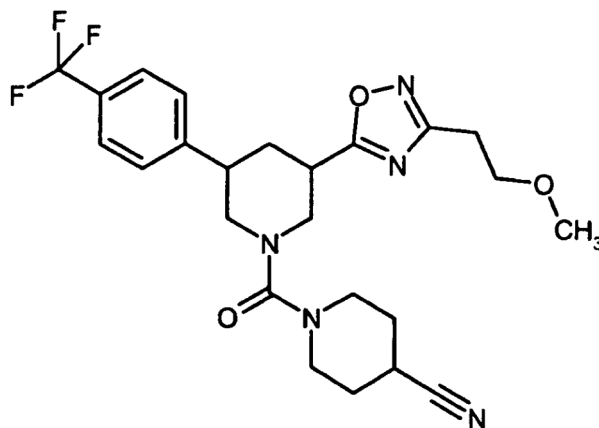
- 20 HPLC (Procedimiento 16E): Tr =6,88 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,59 (d ancho, 1H), 3,43-3,34 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,12-2,99 (m, 6H), 2,93 (t, 2H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,02 (dd, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H).

Ejemplo 278

1-({3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis enantioméricamente puro]



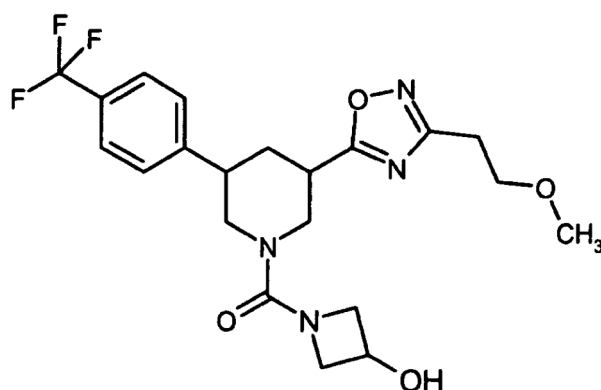
- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,611 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo OOA) y 106 mg (0,672 mmol, 75 % de pureza) de *N*'-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 77,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 277 y 70,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 278 (47 % del teórico).

- 10 HPLC (Procedimiento 16E): Tr =9,41 min, >98,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺.

Ejemplo 279

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



- 15 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,671 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 116 mg (0,739 mmol, 75 % de pureza) de *N*'-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 10D dio 40,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 279 y 30,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 280 (22 % del teórico).

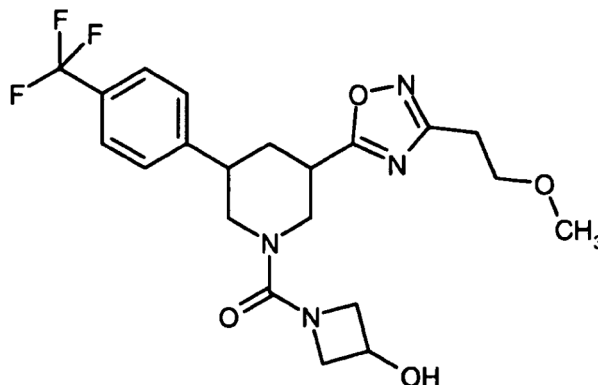
HPLC (Procedimiento 16E): Tr =4,89 min, >99,0 % ee; Tr =1,11 min;

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,16 (d ancho, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,79-3,65 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,07-2,90 (m, 5H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,04 (dd, 1H).

Ejemplo 280

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



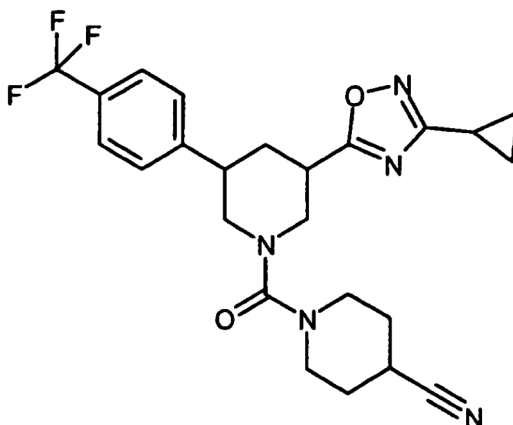
- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,671 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 116 mg (0,739 mmol, 75 % de pureza) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 10D dio 40,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 279 y 30,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 280 (22 % del teórico).

- 10 HPLC (Procedimiento 16E): Tr =7,62 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 281

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



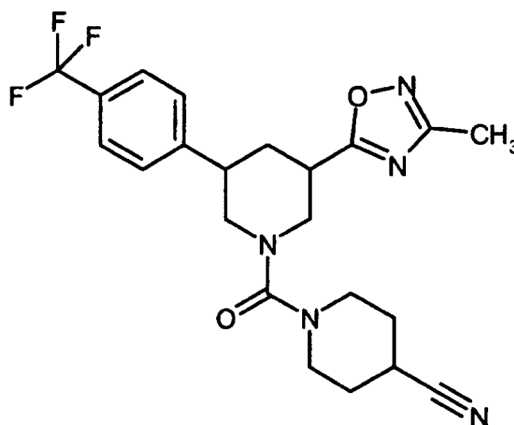
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 26,9 mg (0,269 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida (Ejemplo 78A) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 78,3 mg (66 % del teórico).

- 20 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,60 min; EM (ESIpos): m/z = 474 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (dd, 2H), 7,56 (d, 2H), 3,93 (d ancho, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,41-3,31 (m, 3H), 3,12-2,95 (m, 6H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,11 (sept, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H), 0,91-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 282

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



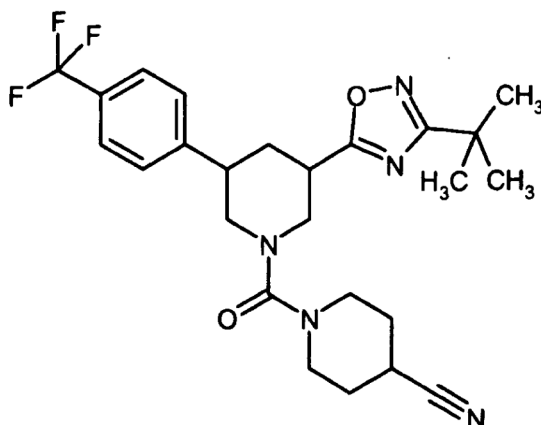
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 19,9 mg (0,269 mmol) de *N'*-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 55,5 mg (47 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,39 min; EM (ESIpos): m/z = 448 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (dd, 2H), 7,56 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,45-3,32 (m, 3H), 3,13-2,94 (m, 6H), 2,33 (s ancho, 4H), 2,01 (dd, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 283

1-({3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



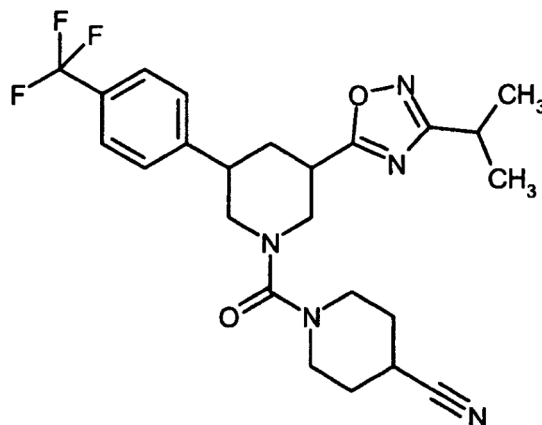
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 31,2 mg (0,269 mmol) de *N'*-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 79,1 mg (66 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,80 min; EM (ESIpos): m/z = 490 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (dd, 2H), 7,58 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,45-3,32 (m, 3H), 3,13-2,98 (m, 6H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,68 (dd, 2H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 284

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



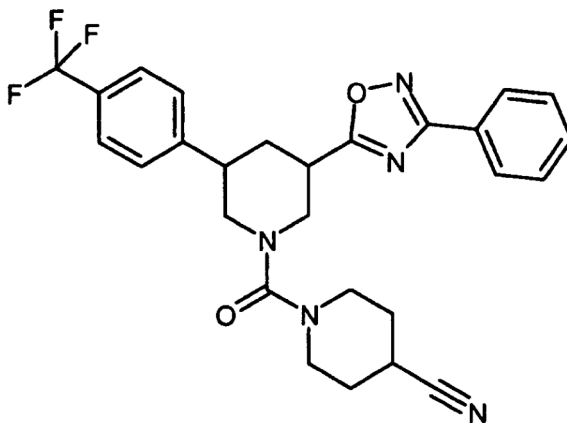
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 27,4 mg (0,269 mmol) de *N*'-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 78,9 mg (68 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,66 min; EM (ESIpos): m/z = 477 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (dd, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,45-3,34 (m, 3H), 3,13-2,97 (m, 7H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,26 (d, 6H).

Ejemplo 285

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



- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 38,5 mg (0,269 mmol) de *N*'-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 84,2 mg (66 % del teórico).

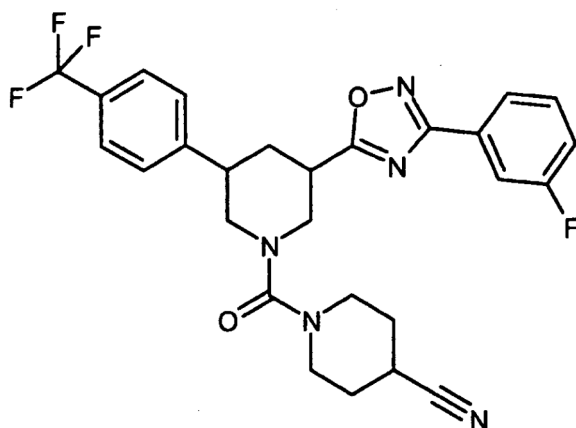
CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,86 min; EM (ESIpos): m/z = 510 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,02 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,63-7,54 (m, 5H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,51 (tt, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 6H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,76-1,64

(m, 2H).

Ejemplo 286

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



5

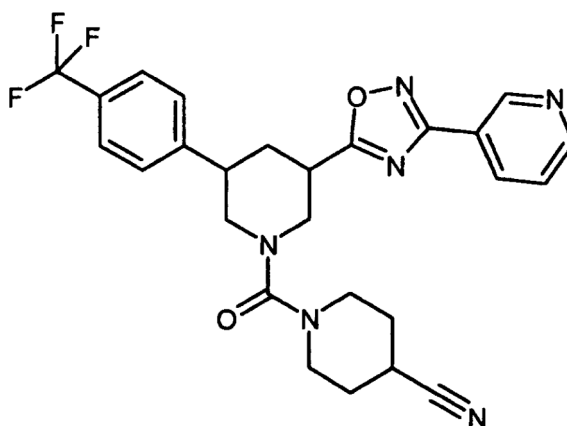
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 41,4 mg (0,269 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 76,4 mg (58 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,92 min; EM (ESIpos): m/z = 528 [M+H]⁺;

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,47 (dd, 1H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,52 (tt, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,18-3,01 (m, 6H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H).

Ejemplo 287

15 1-({3-[3-(Piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



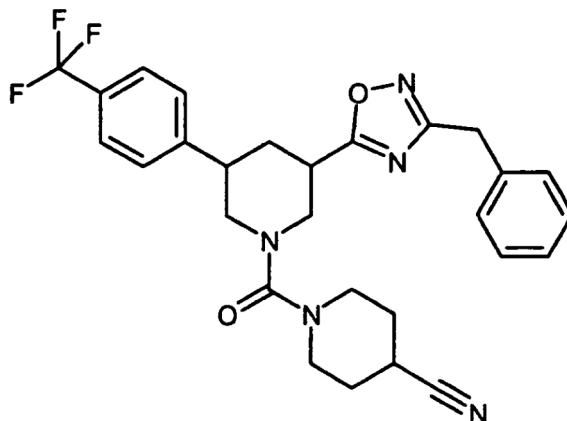
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 36,8 mg (0,269 mmol) de *N'*-hidroxipiridin-3-carboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 58,6 mg (46 % del teórico).

20 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,47 min; EM (ESIpos): m/z = 511 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9,17 (d, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,63-7,59 (m, 3H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,55 (tt, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,18-3,02 (m, 6H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H).

Ejemplo 288

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



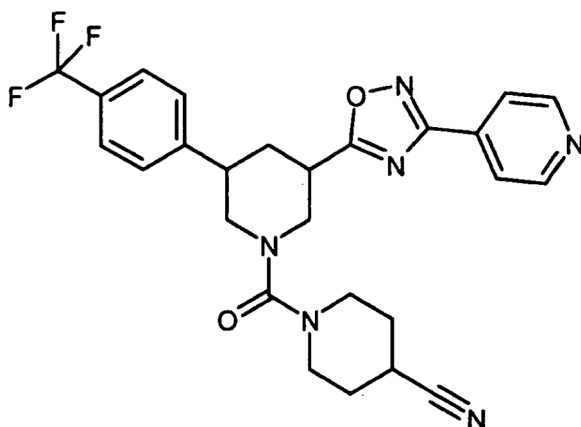
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 40,3 mg (0,269 mmol) de *N'*-hidroxi-2-feniletanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 48,3 mg (38 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,41 min; EM (ESIpos): m/z = 524 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,34-7,23 (m, 5H), 4,08 (d, 1H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,44-3,33 (m, 3H), 3,09-2,95 (m, 5H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,99 (dd, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H).

Ejemplo 289

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



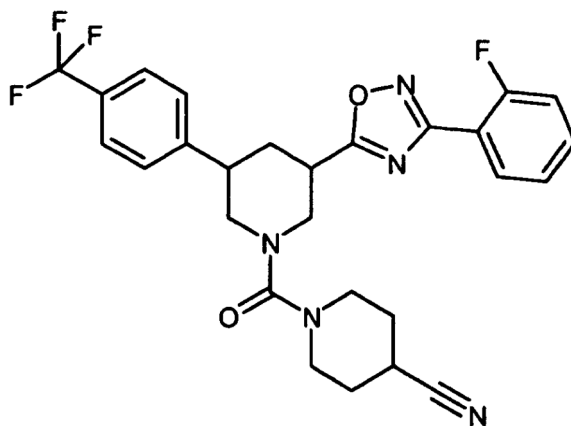
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 36,8 mg (0,269 mmol) de *N'*-hidroxipiridin-4-carboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 70,3 mg (56 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,10 min; EM (ESIpos): m/z = 511 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,80 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,55 (tt, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,18-3,01 (m, 6H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 290

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



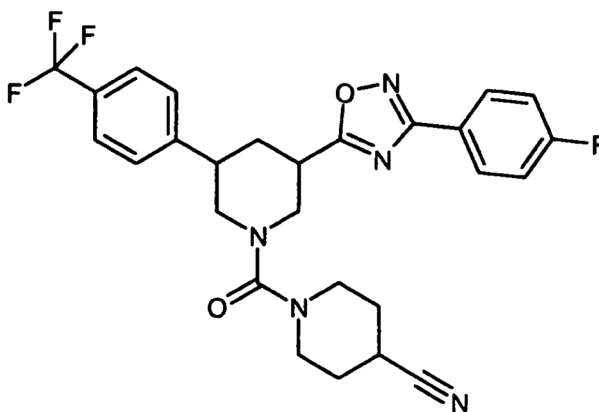
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 41,4 mg (0,269 mmol) de 2-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 72,8 mg (55 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,46 min; EM (ESIpos): m/z = 528 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,03 (td, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 4,06 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,55 (tt, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,22-3,01 (m, 6H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,10 (dd, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 291

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



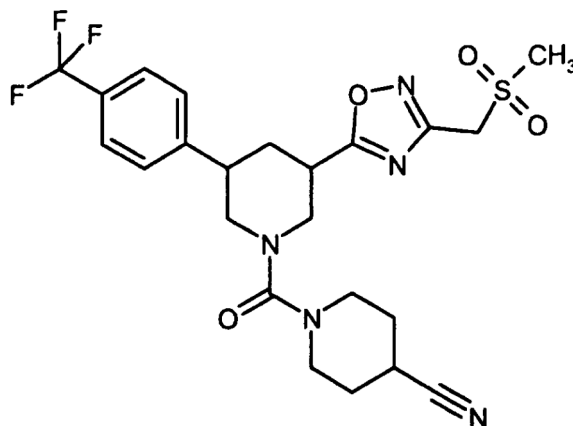
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 41,4 mg (0,269 mmol) de 4-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 78,2 mg (59 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,50 min; EM (ESIpos): m/z = 528 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,07 (dd, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,42 (dd, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,51 (tt, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,17-3,00 (m, 6H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,09 (dd, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 292

1-({3-[3-[(Metilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



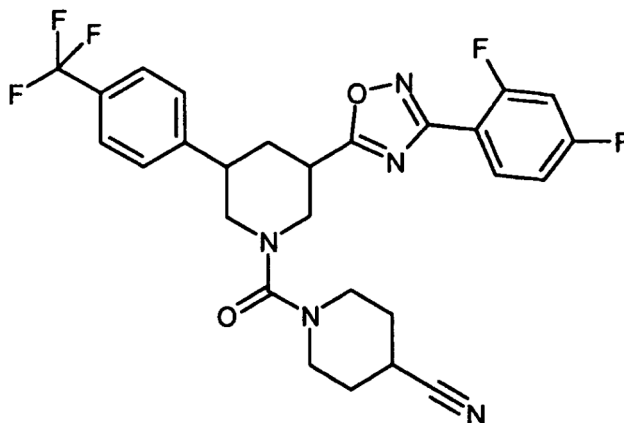
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 40,9 mg (0,269 mmol) de *N*'-hidroxi-2-(metilsulfonil)etanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 31,2 mg (24 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,59 (d, 1H), 3,49 (tt, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,11-2,98 (m, 6H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,03 (dd, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 293

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



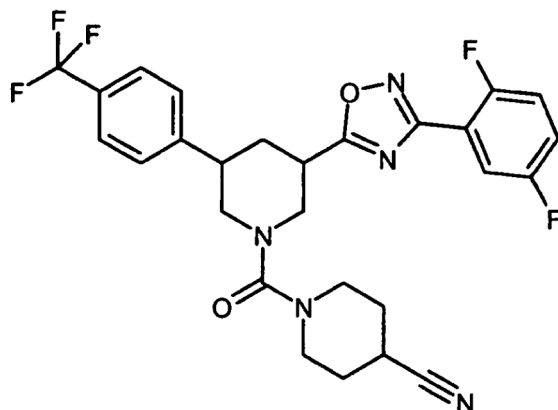
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 46,2 mg (0,269 mmol) de 2,4-difluoro-*N*'-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 63,9 mg (47 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,50 min; EM (ESIpos): m/z = 546 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,09 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,53 (tt, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,17-3,01 (m, 6H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,09 (dd, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 294

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



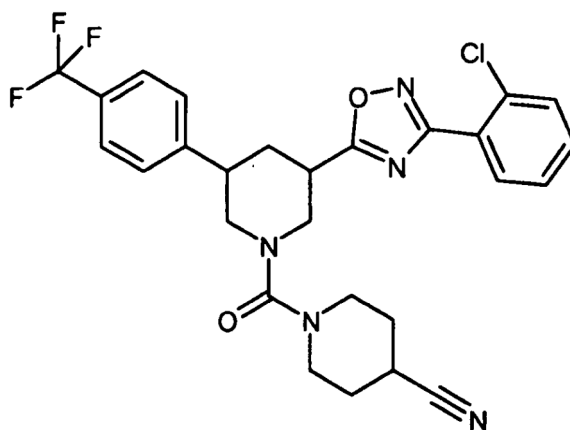
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 46,2 mg (0,269 mmol) de 2,5-difluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida (Ejemplo 74A) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 72,5 mg (54 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,49 min; EM (ESIpos): m/z = 546 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,78 (s ancho, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,55 (dd, 2H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,39 (d ancho, 1H), 3,17-3,02 (m, 6H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,11 (dd, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H).

Ejemplo 295

- 15 1-({3-[3-(2-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



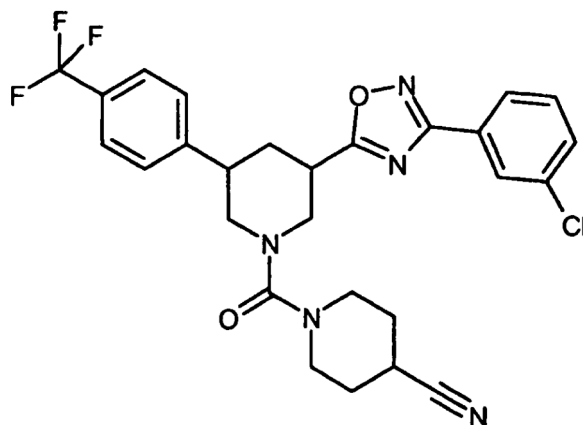
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 45,8 mg (0,269 mmol) de 2-cloro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 72,4 mg (55 % del teórico).

- 20 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,53 min; EM (ESIpos): m/z = 544 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,92 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,69-7,52 (m, 5H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,54 (tt, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,18-3,01 (m, 6H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,10 (dd, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 296

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



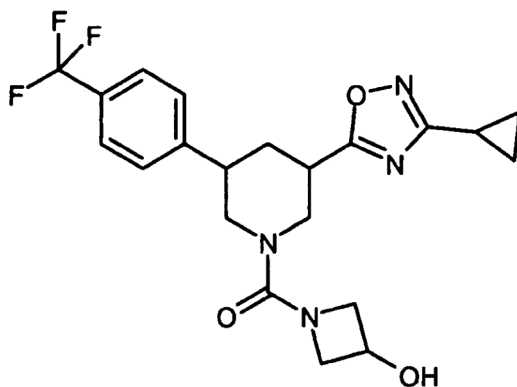
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,244 mmol) de ácido 1-[(4-cianopiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 100A) y 45,8 mg (0,269 mmol) de 3-cloro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 73,3 mg (55 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,68 min; EM (ESIpos): m/z = 544 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,99-7,97 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 3H), 7,64-7,58 (m, 3H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,53 (tt, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,18-2,99 (m, 6H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,10 (dd, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 297

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



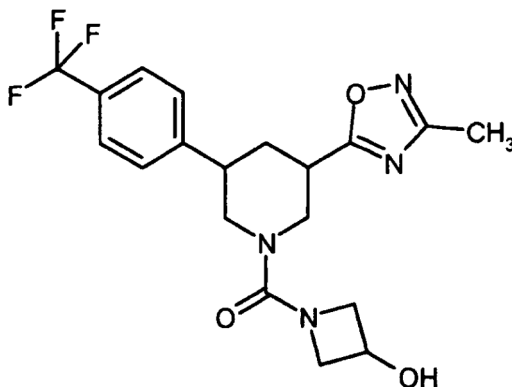
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,269 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 29,6 mg (0,295 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida (Ejemplo 78A) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 54 mg (44 % del teórico).

- 20 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 437 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,12 (d ancho, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,75 (d ancho, 1H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,26 (tt, 1H), 3,04-2,92 (m, 3H), 2,28 (d ancho, 1H), 2,11 (sept, 1H), 2,00 (dd, 1H), 1,09-1,02 (m, 2H), 0,88 (m, 2H).

Ejemplo 298

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



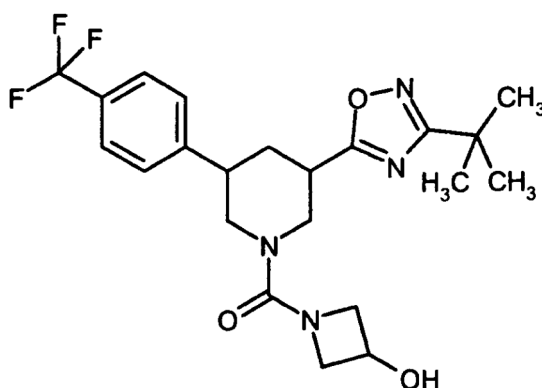
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,269 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiazetidín-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidín-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 21,9 mg (0,269 mmol) de *N'*-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 41,6 mg (32 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 411 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,15 (d ancho, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,77 (d ancho, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,30 (oscurecido, 1H), 3,07-2,92 (m, 3H), 2,2,35-2,28 (m, 4H), 2,04 (dd, 1H).

Ejemplo 299

{3-(3-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidín-1-il}(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona [isómero cis racémico]



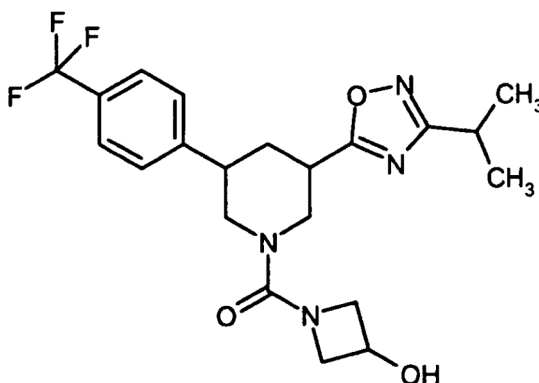
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,269 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiazetidín-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidín-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 34,3 mg (0,295 mmol) de *N'*-hidroxi-2,2-dimetilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 45 mg (37 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,13 min; EM (ESIpos): m/z = 453 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,16 (d ancho, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,74 (d ancho, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 3H), 2,31 (d ancho, 1H), 2,03 (dd, 1H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 300

- 25 (3-Hidroxiazetidín-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidín-1-il}metanona [isómero cis racémico]



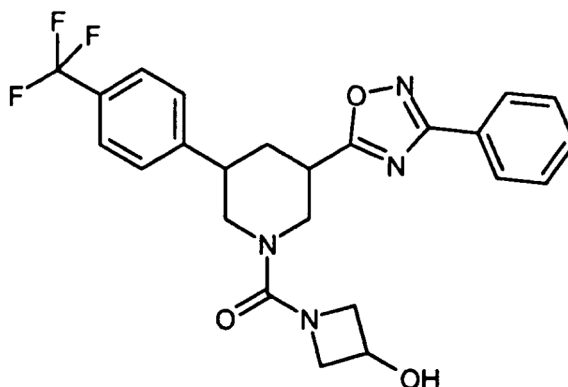
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,269 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 30,7 mg (0,295 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 47 mg (39 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,99 min; EM (ESIpos): m/z = 439 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,16 (d ancho, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,75 (d ancho, 1H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,08-2,96 (m, 4H), 2,31 (d ancho, 1H), 2,03 (dd, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 301

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



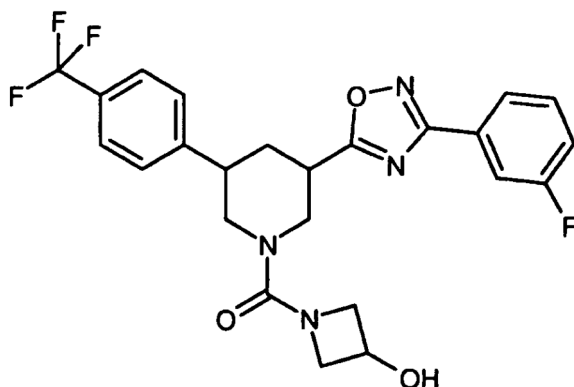
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,269 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 42,3 mg (0,295 mmol) de *N'*-hidroxibencenocarboximidamida (95 % de pureza) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 48 mg (36 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,17 min; EM (ESIpos): m/z = 473 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,01 (dd, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,62-7,53 (m, 5H), 5,06 (d, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,25 (d ancho, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,80 (d ancho, 1H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,43 (tt, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,12 (dd, 1H).

Ejemplo 302

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



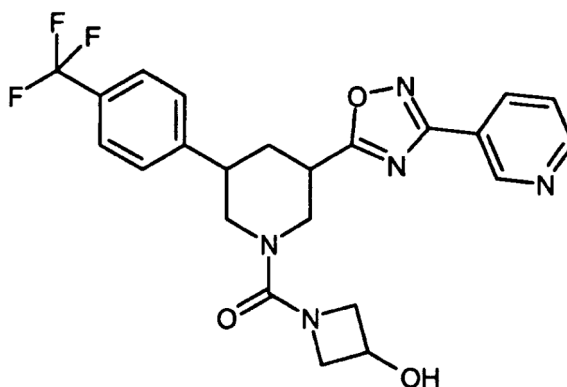
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,269 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 45,5 mg (0,295 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 46 mg (34 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,23 min; EM (ESIpos): m/z = 491 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,25 (d ancho, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,79 (d ancho, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,44 (tt, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,12 (dd, 1H).

Ejemplo 303

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



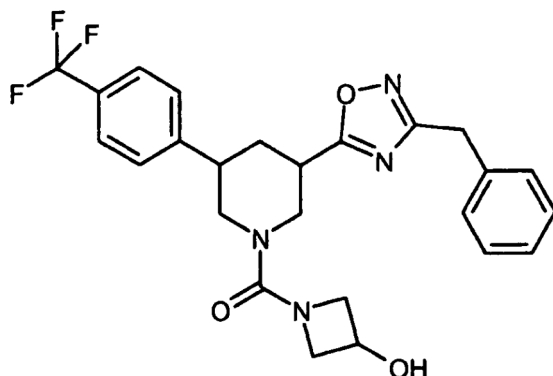
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,269 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 40,5 mg (0,295 mmol) de *N'*-hidroxipiridin-3-carboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 28,8 mg (21 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,77 min; EM (ESIpos): m/z = 474 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9,18 (d, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,37 (tt, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,59 (d, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,26 (d ancho, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,80 (d ancho, 1H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,48 (tt, 1H), 3,14 (t, 1H), 3,03 (dd, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,14 (dd, 1H).

- 20 **Ejemplo 304**

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



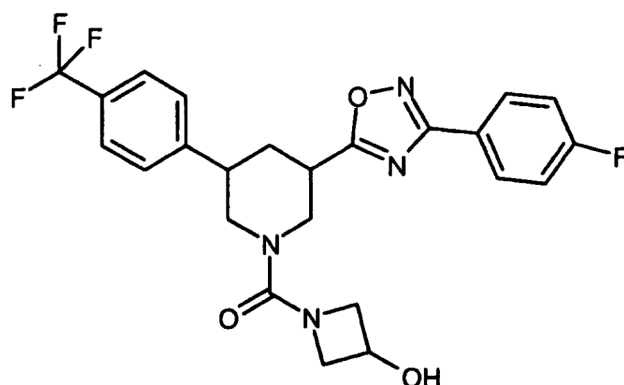
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,269 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 44,4 mg (0,295 mmol) de *N*'-hidroxi-2-feniletanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 40,0 mg (29 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,31 min; EM (ESIpos): m/z = 487 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,69 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,34-7,23 (m, 5H), 5,57 (d, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,14 (d ancho, 1H), 4,11-4,05 (m, 4H), 3,74 (d ancho, 1H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,01 (dd, 1H).

Ejemplo 305

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



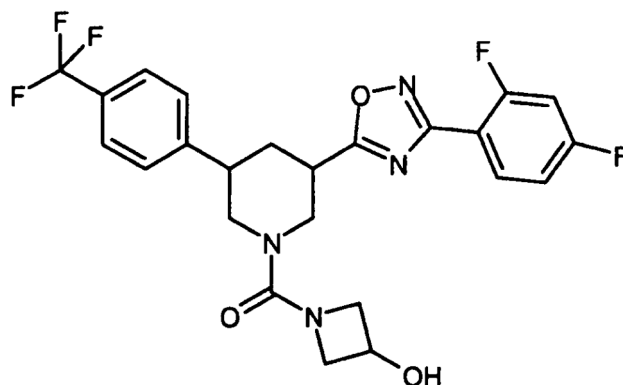
- 15 Se hicieron reaccionar 90,0 mg (0,242 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 41,0 mg (0,266 mmol) de 4-fluoro-*N*'-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 52,1 mg (42 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,22 min; EM (ESIpos): m/z = 491 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,11-8,04 (m, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,42 (tt, 2H), 5,59 (d, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,25 (d ancho, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,82-3,77 (d ancho, 1H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,43 (tt, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,13 (dd, 1H).

- 20 **Ejemplo 306**

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



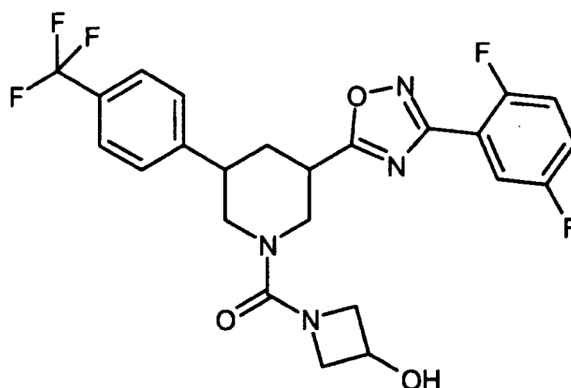
Se hicieron reaccionar 90,0 mg (0,242 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 47,3 (0,266 mmol) de 2,4-difluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 35,2 mg (27 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,19 min; EM (ESIpos): m/z = 509 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,10 (q, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,32 (td, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,24 (d ancho, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,79 (d ancho, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,44 (tt, 1H), 3,12 (t, 1H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,12 (dd, 1H).

Ejemplo 307

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



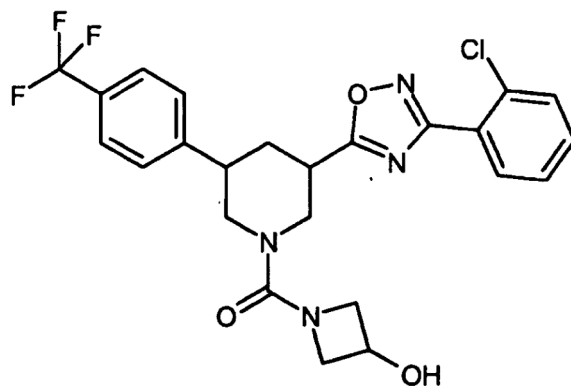
- 15 Se hicieron reaccionar 90,0 mg (0,242 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 45,7 (0,266 mmol) de 2,5-difluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida (Ejemplo 74A) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 42,9 mg (34 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,18 min; EM (ESIpos): m/z = 509 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,81-7,77 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (td, 2H), 5,59 (d, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,25 (d ancho, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,82 (d ancho, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,45 (tt, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,12 (dd, 1H).

Ejemplo 308

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



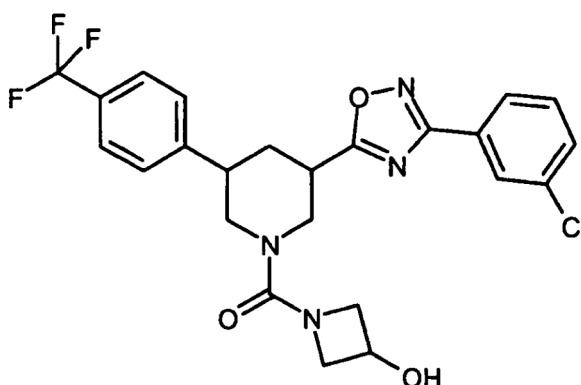
Se hicieron reaccionar 90,0 mg (0,242 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 34,8 mg (0,266 mmol) de 2-cloro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 34,8 mg (27 % del teórico).

5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,21 min; EM (ESIpos): m/z = 507 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,92 (dd, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,63-7,52 (m, 4H), 5,59 (d, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,25 (d ancho, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,79 (d ancho, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,45 (tt, 1H), 3,12 (t, 1H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,12 (dd, 1H).

Ejemplo 309

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



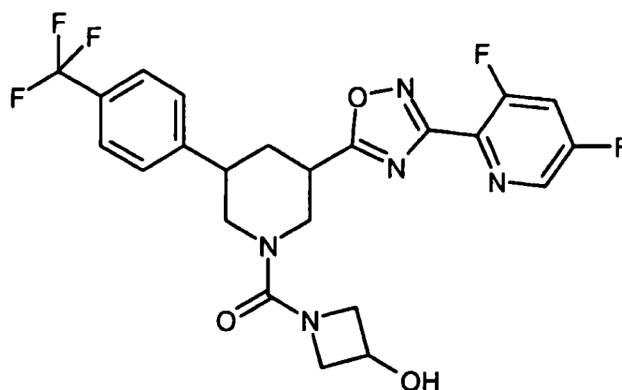
15 Se hicieron reaccionar 90,0 mg (0,242 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 45,4 mg (0,266 mmol) de 3-cloro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 34,7 mg (28 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,38 min; EM (ESIpos): m/z = 507 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,99-7,97 (m, 2H), 7,73-7,68 (m, 3H), 7,64-7,58 (m, 3H), 5,59 (d, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,25 (d ancho, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,79 (d ancho, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,44 (tt, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,13 (q, 1H).

Ejemplo 310

20 {3-[3-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



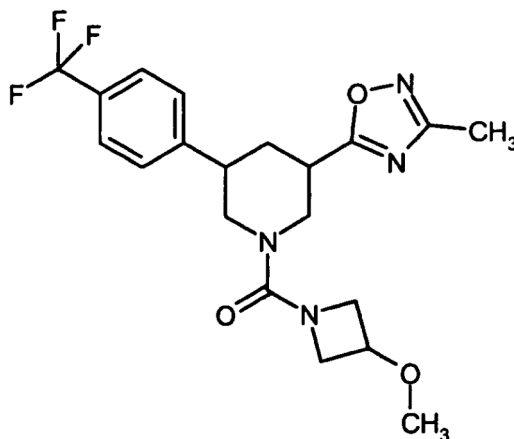
Se hicieron reaccionar 90,0 mg (0,242 mmol) de ácido 1-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 101A) y 61,0 mg (0,266 mmol) de 3,5-difluoro-*N'*-hidroxipiridin-2-carboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 24 mg (19 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,90 min; EM (ESIpos): m/z = 510 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,75 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 5,59 (d, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,26 (d ancho, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,79 (d ancho, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,47 (tt, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,00 (d ancho, 2H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,14 (q, 1H).

Ejemplo 311

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



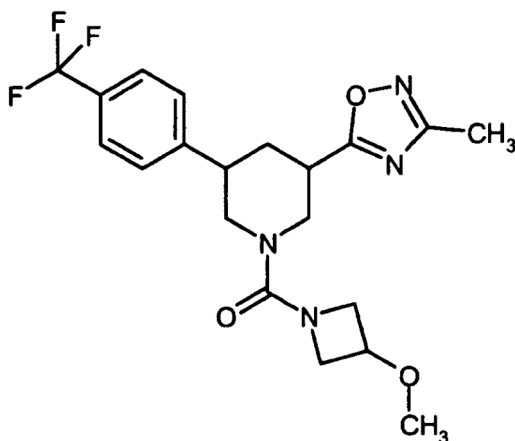
- 15 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,647 mmol) de ácido 1-[(3-metoxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 103A) y 52,7 mg (0,712 mmol) de *N'*-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 73,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 311 y 64,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 312 (50 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 16E): Tr =7,27 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,96 min; EM (ESIpos): m/z = 425 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,20-4,05 (m, 4H), 3,82-3,72 (m, 3H), 3,36-3,27 (oscurecido, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,08-2,93 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (d ancho, 1H), 2,03 (dd, 1H).

Ejemplo 312

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

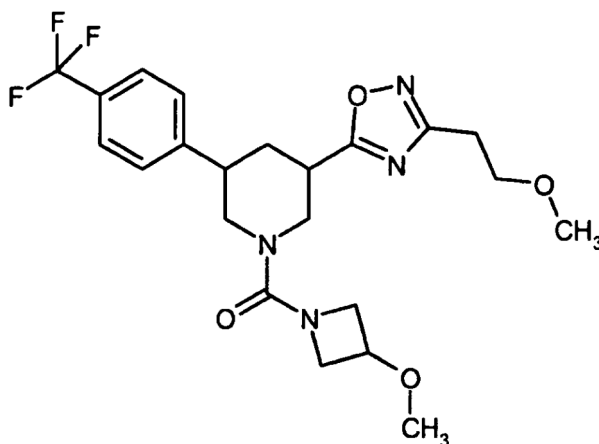


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,647 mmol) de ácido 1-[(3-metoxiazetidín-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidín-3-carboxílico (Ejemplo 103A) y 52,7 mg (0,712 mmol) de *N'*-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 73,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 311 y 64,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 312 (50 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 16E): Tr =15,66 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,96 min; EM (ESIpos): m/z = 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 313

(3-Metoxiazetidín-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)-fenil]piperidín-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



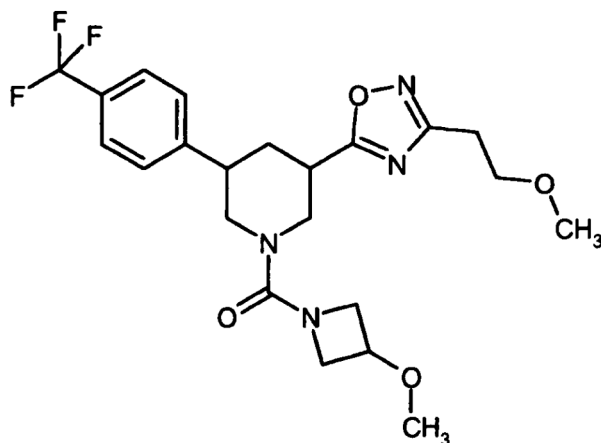
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,647 mmol) de ácido 1-[(3-metoxiazetidín-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidín-3-carboxílico (Ejemplo 103A) y 112 mg (0,712 mmol, 75 % de pureza) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 67,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 313 y 67,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 314 (44 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 16E): Tr =7,88 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,98 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,21-4,04 (m, 4H), 3,81-3,72 (m, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,39-3,30 (oscurecido, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,09-2,96 (m, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,04 (dd, 1H).

Ejemplo 314

(3-Metoxiazetidín-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidín-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]

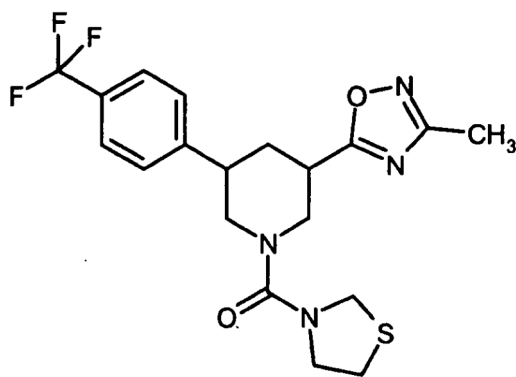


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,647 mmol) de ácido 1-[(3-metoxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 103A) y 112 mg (0,712 mmol, 75 % de pureza) de *N*'-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 67,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 313 y 67,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 314 (44 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 16E): Tr =9,75 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,98 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 315

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



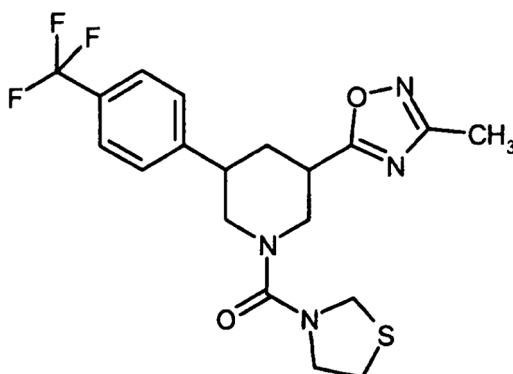
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,644 mmol) de ácido 1-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 102A) y 52,5 mg (0,708 mmol) de *N*'-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 38,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 315 y 41,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 316 (29 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 16E): Tr =8,92 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,17 min; EM (ESIpos): m/z = 427 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,48 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,17 (d ancho, 1H), 3,84 (d ancho, 1H), 3,62-3,50 (m, 3H), 3,42 (tt, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,07 (d ancho, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,36-2,30 (m, 4H), 2,05 (dd, 1H).

Ejemplo 316

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

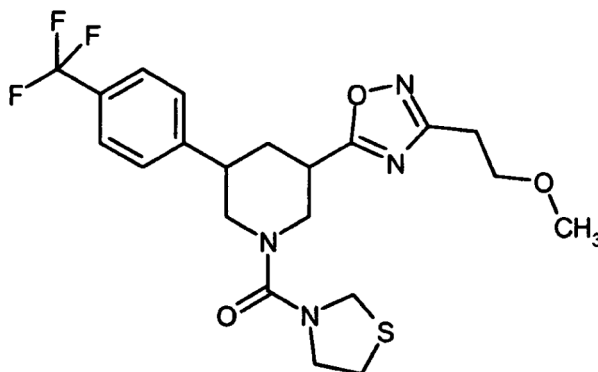


Se hicieron reaccionar 250 mg (0,644 mmol) de ácido 1-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 102A) y 52,5 mg (0,708 mmol) de *N*'-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 38,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 315 y 41,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 316 (29 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 16E): Tr =35,97 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,17 min; EM (ESIpos): m/z = 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 317

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



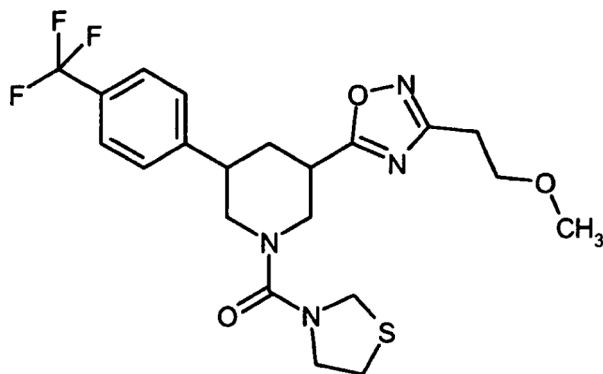
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,644 mmol) de ácido 1-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 102A) y 112 mg (0,708 mmol, 75 % de pureza) de *N*'-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 35,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 317 y 38,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 318 (24 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 16E): Tr =8,21 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =8,21 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 4,48 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,18 (d ancho, 1H), 3,84 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,62-3,51 (m, 2H), 3,44 (tt, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,18-3,05 (m, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,35 (d ancho, 1H), 2,05 (dd, 1H).

Ejemplo 318

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

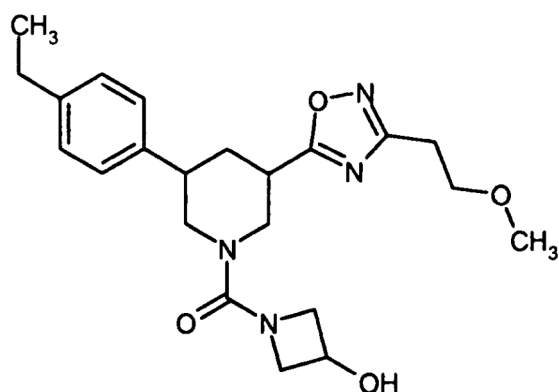


- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,644 mmol) de ácido 1-(1,3-tiazolidin-3-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 102A) y 112 mg (0,708 mmol, 75 % de pureza) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica del racemato según el Procedimiento 16D dio 35,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 317 y 38,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 318 (24 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 16E): Tr =16,51 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =8,21 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺.

Ejemplo 319

- 10 {3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



- 15 La separación enantiomérica de 860 mg del racemato del Ejemplo 394 según el Procedimiento 14D dio 415 mg del compuesto del título del Ejemplo 319 (Enantiómero 1) y 420 mg del compuesto del título del Ejemplo 320 (Enantiómero 2).

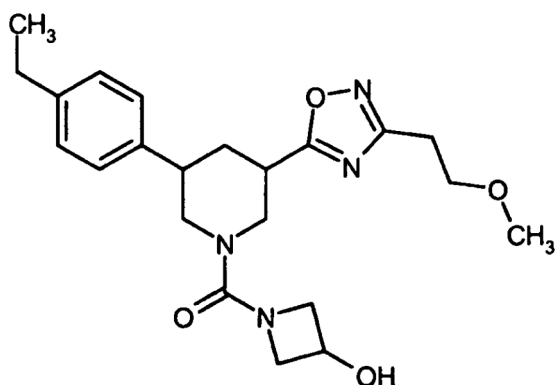
HPLC (Procedimiento 19E): Tr =4,72 min, >97,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

$[\alpha]_{365}^{20} = -17,5$, metanol

Ejemplo 320

- 20 {3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 860 mg del racemato del Ejemplo 394 según el Procedimiento 14D dio 415 mg del compuesto del título del Ejemplo 319 (Enantiómero 1) y 420 mg del compuesto del título del Ejemplo 320 (Enantiómero 2).

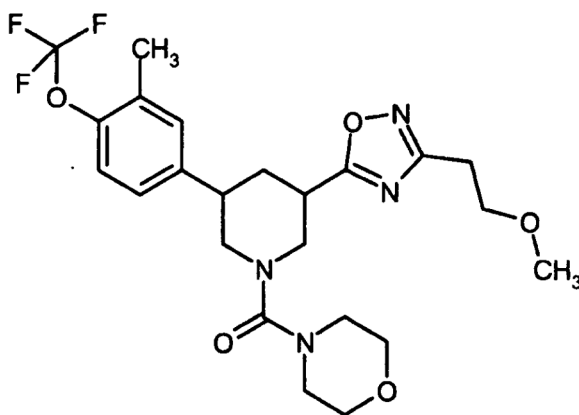
5 HPLC (Procedimiento 19E): Tr =8,12 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

[α]₃₆₅²⁰ = +15,8, metanol

Ejemplo 321

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



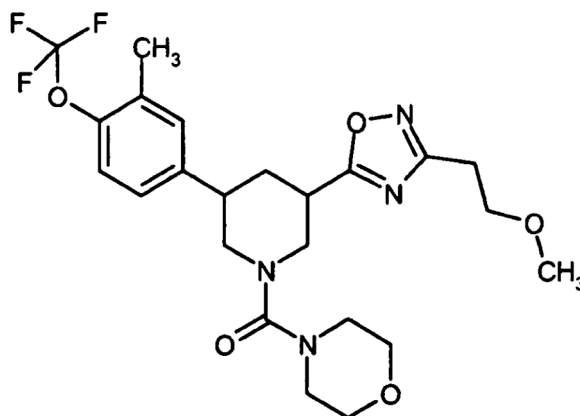
La separación enantiomérica de 50 mg del racemato del Ejemplo 399 según el Procedimiento 23D dio 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 321 (Enantiómero 1) y 12 mg del compuesto del título del Ejemplo 322 (Enantiómero 2).

15 HPLC (Procedimiento 20E): Tr =24,15 min, >99,5 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 499 [M+H]⁺.

Ejemplo 322

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



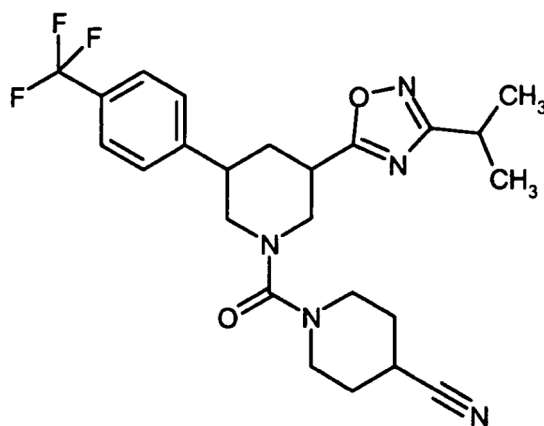
La separación enantiomérica de 50 mg del racemato del Ejemplo 399 según el Procedimiento 23D dio 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 321 (Enantiómero 1) y 12 mg del compuesto del título del Ejemplo 322 (Enantiómero 2).

5 HPLC (Procedimiento 20E): Tr =68,57 min, >99,5 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 499 [M+H]⁺.

Ejemplo 323

1-({3-[3-(Propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis enantioméricamente puro]



10

La separación enantiomérica de 350 mg del racemato del Ejemplo 284 según el Procedimiento 13D dio 160 mg del compuesto del título del Ejemplo 323 (Enantiómero 1) y 170 mg del compuesto del título del Ejemplo 324 (Enantiómero 2).

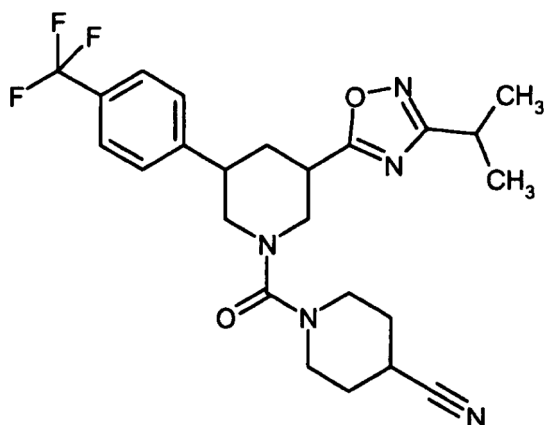
HPLC (Procedimiento 16E): Tr =5,33 min, >99,5 % ee;

15 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 475 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (dd, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,45-3,34 (m, 3H), 3,13-2,97 (m, 7H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,26 (d, 6H).

Ejemplo 324

20 1-({3-[3-(Propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis enantioméricamente puro]



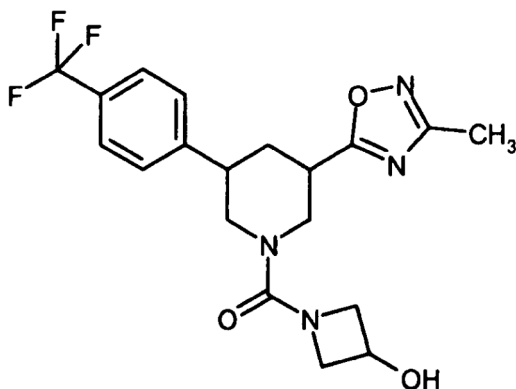
La separación enantiomérica de 350 mg del racemato del Ejemplo 284 según el Procedimiento 13D dio 160 mg del compuesto del título del Ejemplo 323 (Enantiómero 1) y 170 mg del compuesto del título del Ejemplo 324 (Enantiómero 2).

5 HPLC (Procedimiento 16E): Tr =6,18 min, >99,5 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 475 [M+H]⁺.

Ejemplo 325

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



10

La separación enantiomérica de 250 mg del racemato del Ejemplo 298 según el Procedimiento 24D dio 86 mg del compuesto del título del Ejemplo 325 (Enantiómero 1) y 77 mg del compuesto del título del Ejemplo 326 (Enantiómero 2).

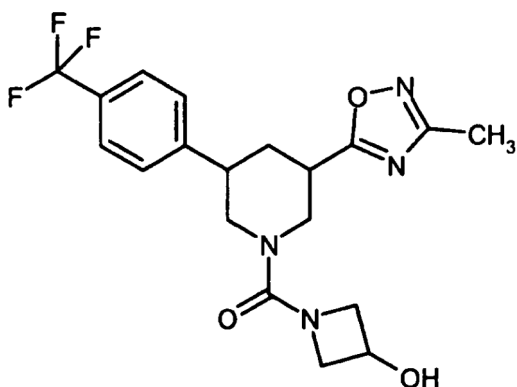
HPLC (Procedimiento 11E): Tr =4,69 min, >99,5 % ee;

15 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 410 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,15 (d ancho, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,77 (d ancho, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,30 (oscurecido, 1H), 3,07-2,92 (m, 3H), 2,2,35-2,28 (m, 4H), 2,04 (dd, 1H).

Ejemplo 326

20 (3-Hidroxiacetidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



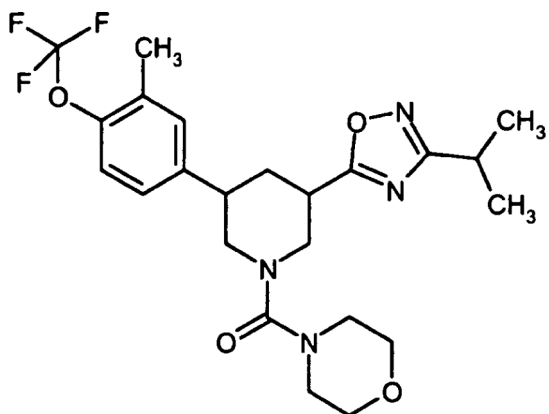
La separación enantiomérica de 250 mg del racemato del Ejemplo 298 según el Procedimiento 24D dio 86 mg del compuesto del título del Ejemplo 325 (Enantiómero 1) y 77 mg del compuesto del título del Ejemplo 326 (Enantiómero 2).

5 HPLC (Procedimiento 11E): Tr =7,46 min, >99,5 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =0,97 min; EM (ESIpos): m/z = 410 [M+H]⁺.

Ejemplo 327

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



10

La separación enantiomérica de 286 mg del racemato del Ejemplo 403 según el Procedimiento 25D dio 117 mg del compuesto del título del Ejemplo 327 (Enantiómero 1) y 121 mg del compuesto del título del Ejemplo 328 (Enantiómero 2).

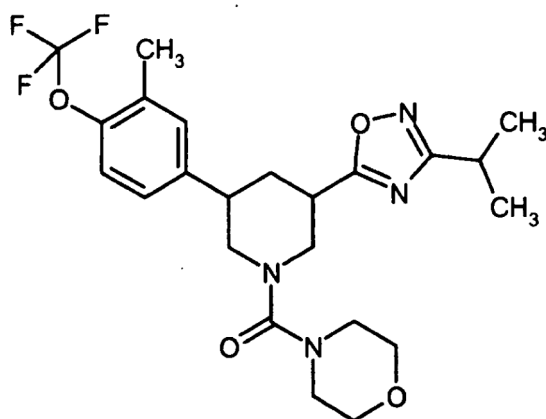
HPLC (Procedimiento 21E): Tr =6,67 min, >99,5 % ee;

15 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,37 (s, 2H), 7,27 (s, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,51-3,64 (m, 5H), 3,35-3,44 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 4H), 2,85-3,10 (m, 4H), 2,22-2,35 (m, 4H), 1,96 (q, 1H), 1,26 (d, 6H).

Ejemplo 328

20 {3-[3-Metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 286 mg del racemato del Ejemplo 403 según el Procedimiento 25D dio 117 mg del compuesto del título del Ejemplo 327 (Enantiómero 1) y 121 mg del compuesto del título del Ejemplo 328 (Enantiómero 2).

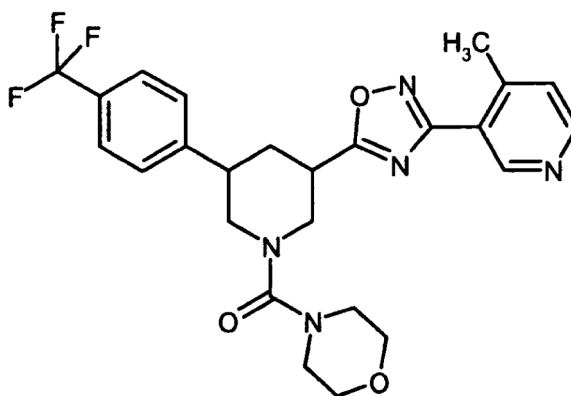
- 5 HPLC (Procedimiento 21E): Tr =10,82 min, >99,5 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,37 (s, 2H), 7,27 (s, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,51-3,64 (m, 5H), 3,35-3,44 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 4H), 2,85-3,10 (m, 4H), 2,22-2,35 (m, 4H), 1,96 (q, 1H), 1,26 (d, 6H).

Ejemplo 329

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



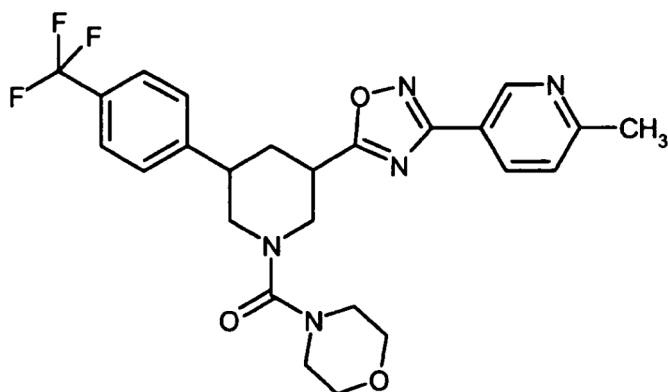
- 15 Se hicieron reaccionar 250 mg (aproximadamente 0,520 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 87 mg (0,580 mmol) de *N*'-hidroxi-4-metilpiridin-3-carboximidamida (Ejemplo 70A) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 22 mg (8 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,37 min; EM (ESIpos): m/z = 502 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9,02 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 4,11 (d ancho, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,62-3,50 (m, 5H), 3,26-3,14 (m, 5H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,11 (q, 1H).

- 20 **Ejemplo 330**

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



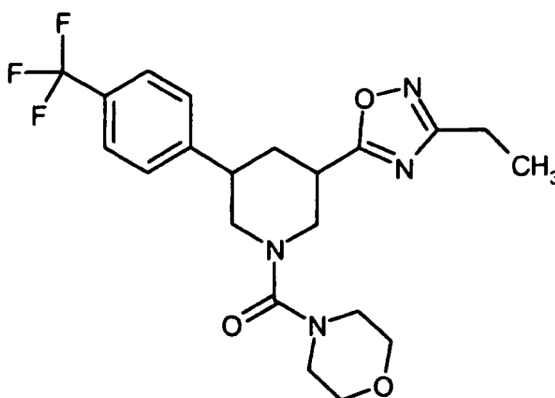
Se hicieron reaccionar 250 mg (aproximadamente 0,520 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 87 mg (0,58 mmol) de *N'*-hidroxi-5-metilpiridin-3-carboximidamida (Ejemplo 71A) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 47 mg (18 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,38 min; EM (ESIpos): $m/z = 502 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ =9,04 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,61-3,50 (m, 5H), 3,23-3,21 (m, 4H), 3,16 (t, 1H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,11 (q, 1H).

Ejemplo 331

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



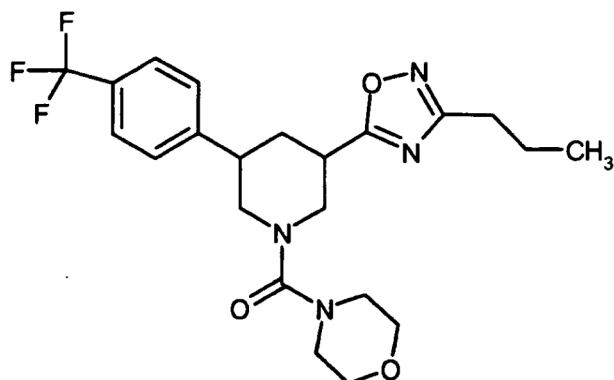
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,388 mmol) de los compuestos del Ejemplo 81A y 68 mg (0,78 mmol) de *t*-hidroxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 123 mg (70 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,29 min; EM (ESIpos): $m/z = 439 [M+H]^+$;

- 15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ =7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,40 (tt, 1H), 3,23-3,15 (m, 4H), 3,09-2,98 (m, 3H), 2,71 (q, 2H), 2,33 (d ancho, 1H), 2,01 (q, 1H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 332

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



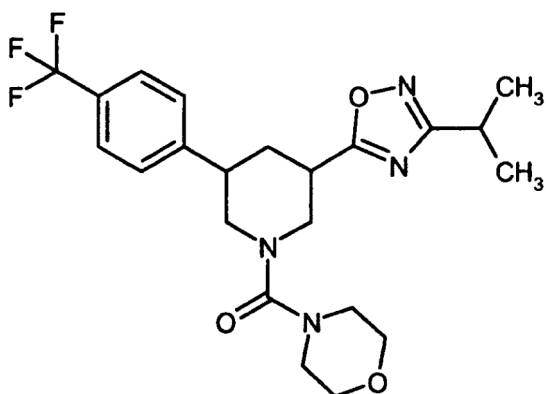
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,388 mmol) del compuesto del Ejemplo 81A y 79 mg (0,78 mmol) de *N'*-hidroxibutananimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 185 mg (100 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 453 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,40 (tt, 1H), 3,23-3,17 (m, 4H), 3,08-2,98 (m, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,01 (q, 1H), 1,73-1,64 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 333

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

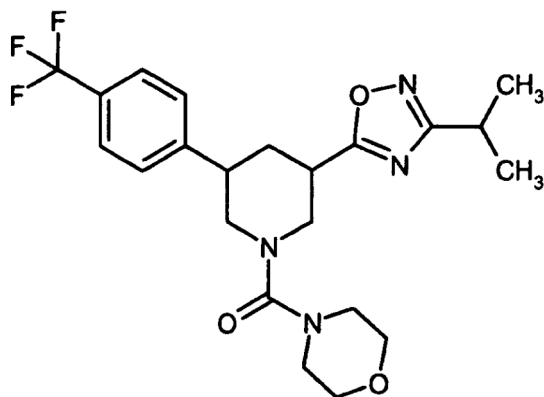


La separación enantiomérica de 50 mg del racemato del Ejemplo 402 según el Procedimiento 8D dio 22 mg del compuesto del título del Ejemplo 333 y 21 mg del compuesto del título del Ejemplo 334.

- 15 HPLC (Procedimiento 6E): Tr =9,65 min, >99 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 453 [M+H]⁺.

Ejemplo 334

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

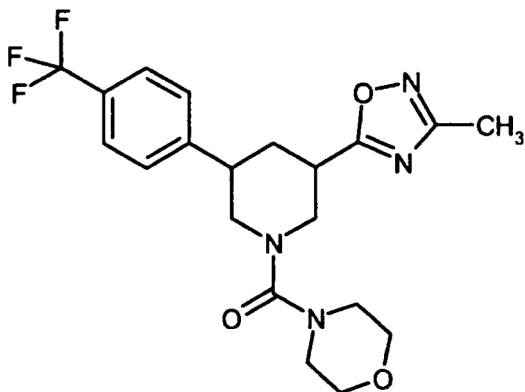


La separación enantiomérica de 50 mg del racemato del Ejemplo 402 según el Procedimiento 8D dio 22 mg del compuesto del título del Ejemplo 333 y 21 mg del compuesto del título del Ejemplo 334.

5 HPLC (Procedimiento 6E): Tr =20,25 min, >99 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 453 [M+H]⁺.

Ejemplo 335

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

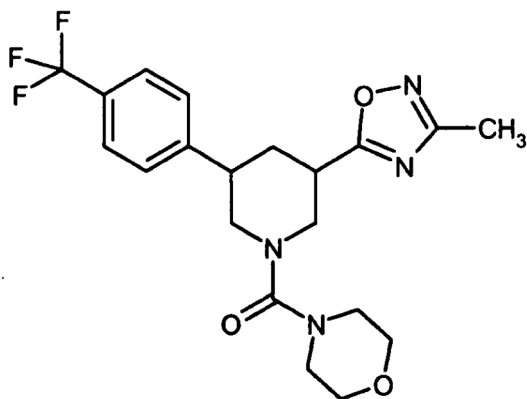


10 La separación enantiomérica de 80 mg del racemato del Ejemplo 416 según el Procedimiento 10D dio 34 mg del compuesto del título del Ejemplo 335 y 34 mg del compuesto del título del Ejemplo 336.

HPLC (Procedimiento 8E): Tr =6,93 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 336

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

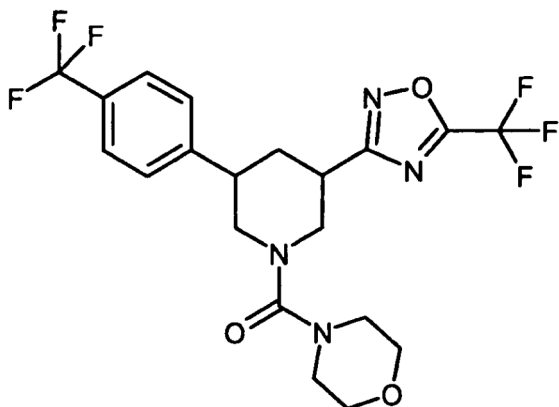


La separación enantiomérica de 80 mg del racemato del Ejemplo 416 según el Procedimiento 10D dio 34 mg del compuesto del título del Ejemplo 335 y 34 mg del compuesto del título del Ejemplo 336.

5 HPLC (Procedimiento 8E): Tr =13,30 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 337

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



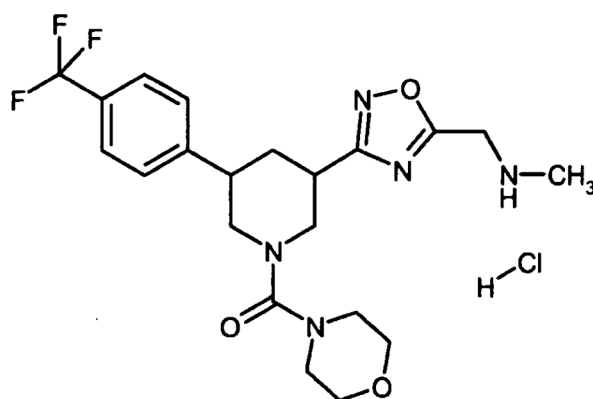
10 Se hicieron reaccionar 49 mg (0,43 mmol) de ácido trifluoroacético y 120 mg (aproximadamente 0,216 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 13 mg (12 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,42 min; EM (ESIpos): m/z = 479 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,37 (tt, 1H), 3,23-3,16 (m, 4H), 3,08-3,02 (m, 3H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,01 (q, 1H).

Ejemplo 338

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



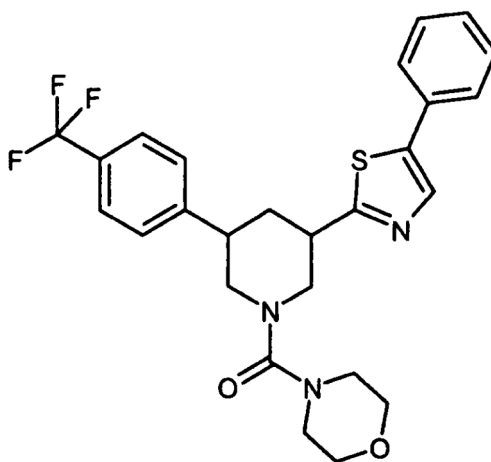
Se añadieron 0,43 ml (1,73 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 96 mg (0,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 90A en 0,8 ml de dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida, se añadió diclorometano y se concentró la mezcla de nuevo. Rendimiento: 85 mg (99 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,91 min; EM (ESIpos): m/z = 454 [M+H-HCl]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,64 (s ancho, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,24 (tt, 1H), 3,22-3,19 (m, 4H), 3,09-2,93 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H).

Ejemplo 339

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

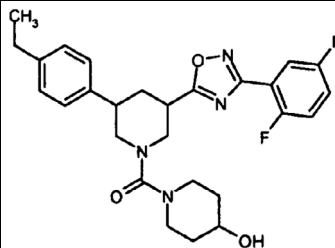
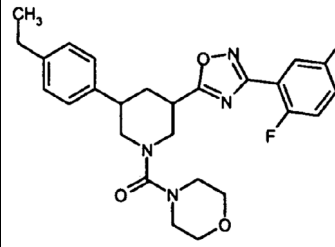
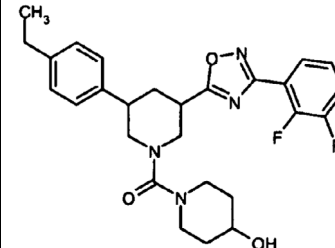
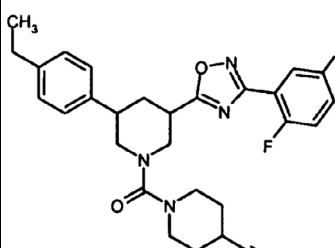
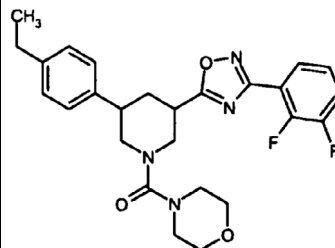


Se añadieron 600 mg (1,484 mmol) de reactivo de Lawesson a una solución de 300 mg (aproximadamente 0,371 mmol) del compuesto del Ejemplo 106A en 5 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h y, sin ninguna purificación adicional, se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 5 mg (3 % del teórico)

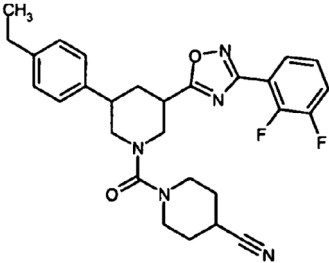
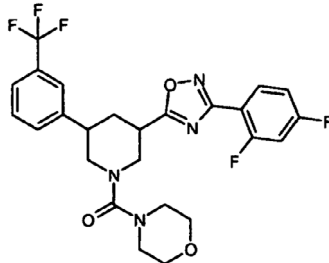
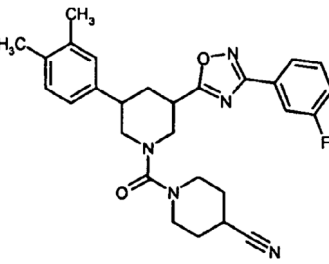
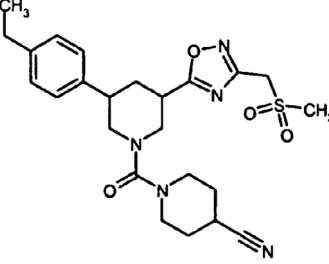
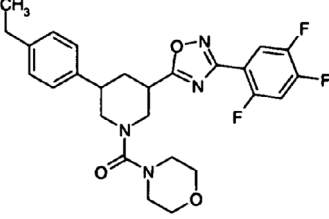
CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,49 min; EM (ESIpos): m/z = 502 [M+H]⁺;

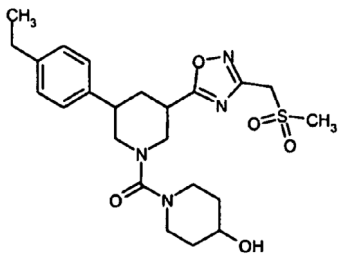
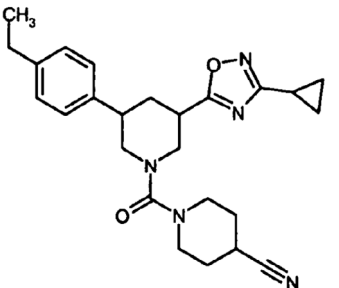
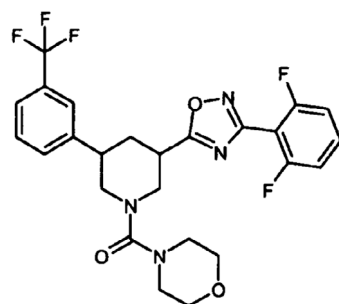
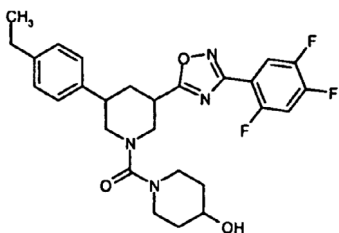
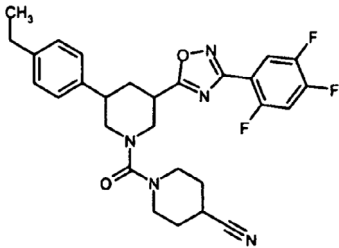
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,62 (dd, 4H), 7,44 (dd, 2H), 7,35 (dd, 1H), 4,03 (d ancho, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,59-3,55 (m, 4H), 3,41 (tt, 1H), 3,23-3,18 (m, 4H), 3,09-2,99 (m, 3H), 2,36 (d, 1H), 2,05 (q, 1H).

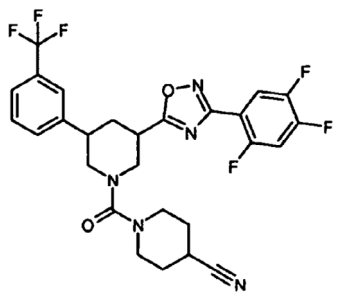
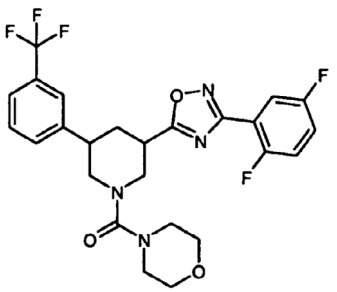
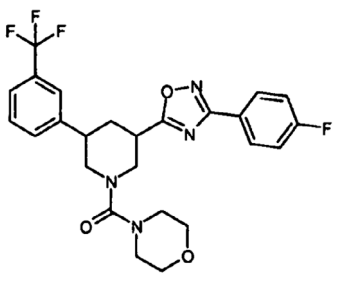
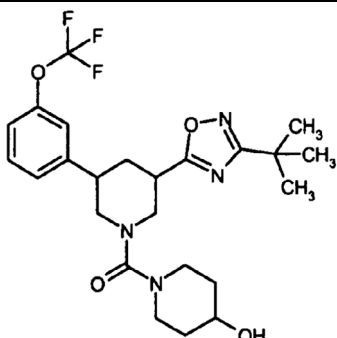
Los compuestos listados en la Tabla 1 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados según el Procedimiento General 2.

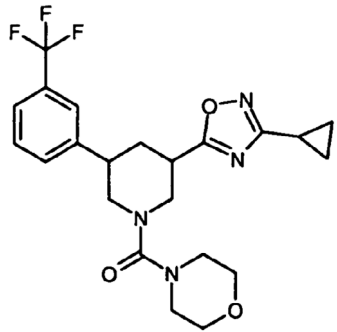
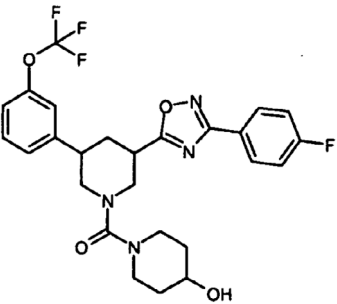
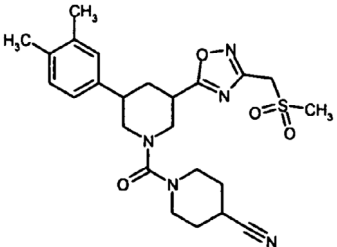
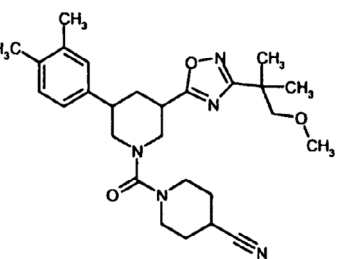
Ej.Nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d 6)
340		51	m/z = 497; 1,41 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,81-7,76 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,69 (d, OH), 4,06 (d ancho, 1H), 3,63-3,47 (m, 5H), 3,07 (t, 1H), 2,99-2,86 (m, 4H), 2,58 (q, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).
341		54	m/z = 483; 1,48 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,81-7,77 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,58-3,56 (m, 4H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,56 (q, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,04 (q, 1H), 1,17 (t, 3H).
342		57	m/z = 487; 1,42 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,85 (dd, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,68 (d, OH), 4,05 (d ancho, 1H), 3,63-3,48 (m, 5H), 3,08 (t, 1H), 2,96-2,86 (m, 4H), 2,56 (q, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,04 (q, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).
343		68	m/z = 506; 1,52 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,78 (dd, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 4H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).
344		60	m/z = 483; 2,85 min (Procedimiento 1B)	δ = 7,87-7,83 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,63-3,48 (m, 6H), 3,22-3,20 (m, 4H), 3,11 (t, 1H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,39 (d ancho, 1H), 2,05 (q, 1H), 1,17 (t, 3H).

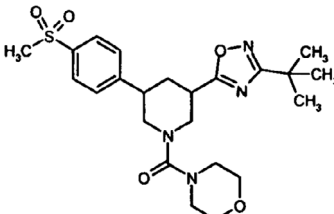
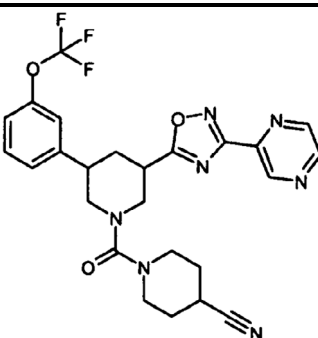
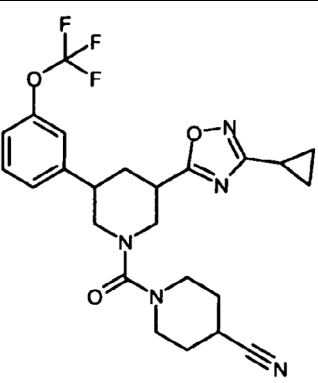
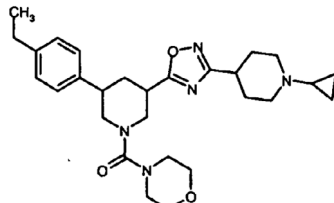
(continuación)

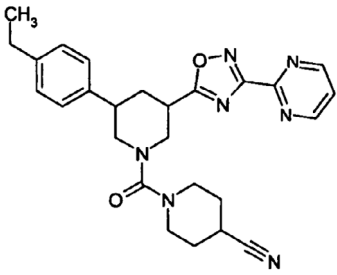
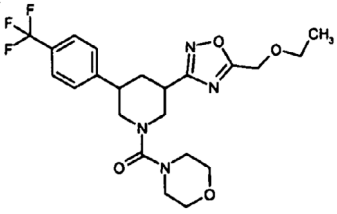
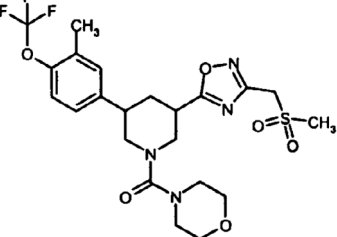
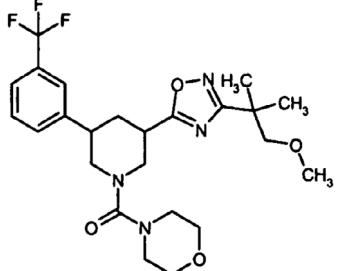
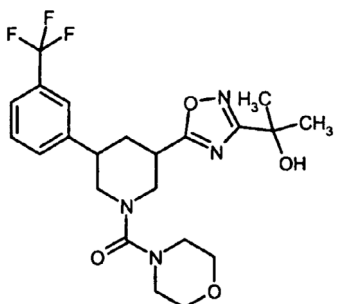
Ej.Nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d 6)
345		71	m/z = 506; 1,53 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,86 (dd, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 4H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,36 (d ancho, 1H), 2,04 (q, 1H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).
346		68	m/z = 523; 2,73 min (Procedimiento 1B)	δ = 8,13-8,07 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64-7,52 (m, 3H), 7,32 (dd, 1H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 3H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,13 (q, 1H).
347		73	m/z = 488; 1,54 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,87 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,56 (d ancho, 1H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 4H), 2,95 (t, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,35 (d ancho, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 2H).
348		41	m/z = 486; 1,93 min (Procedimiento 3B)	δ = 7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,55 (d ancho, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,10-2,97 (m, 4H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,57 (q, 2H), 2,33 (d ancho, 1H), 1,97 (q, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).
349		64	m/z = 501; 2,91 min (Procedimiento 1B)	δ = 8,08-8,02 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,63-3,49 (m, 6H), 3,22-3,20 (m, 4H), 3,10 (t, 1H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,57 (q, 2H), 2,36 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H), 1,17 (t, 3H).

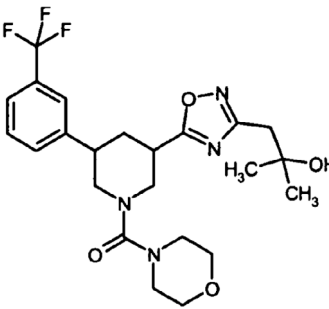
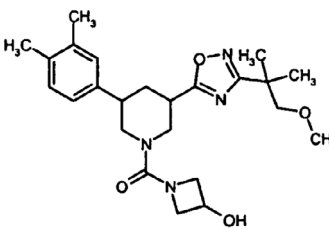
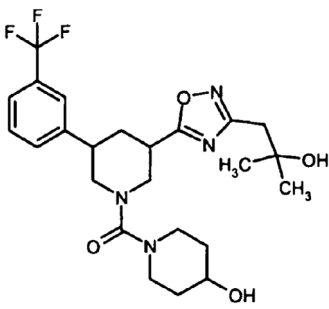
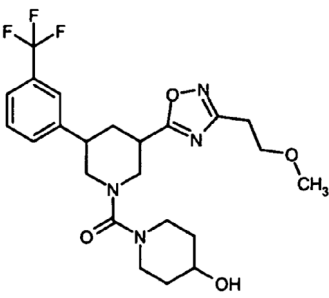
Ej.Nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d 6)
350		34	m/z = 477; 2,03 min (Procedimiento 1B)	δ = 7,22-7,18 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,68 (s ancho, 1H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,60-3,46 (m, 6H), 3,16 (s, 3H), 3,01 (t, 1H), 2,92-2,87 (m, 4H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,01 (q, 1H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,31-1,29 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).
351		36	m/z = 434; 2,29 min (Procedimiento 3B)	δ = 7,19-7,13 (m, 4H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,75 (d ancho, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,33-3,19 (m, 3H), 3,01 (t, 1H), 2,88-2,80 (m, 3H), 2,63 (q, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,10- 2,05 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 5H), 1,23 (t, 3H), 1,07-0,99 (m, 4H).
352		51	m/z = 523; 2,30 min (Procedimiento 3B)	δ = 7,77-7,73 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,36 (dd, 2H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,58-3,53 (m, 5H), 3,23-3,21 (m, 4H), 3,17-3,06 (m, 3H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,14 (q, 1H).
353		49	m/z = 515; 1,45 min (Procedimiento 2B)	δ = 8,08-8,03 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,68 (d, OH), 4,07 (d ancho, 1H), 3,64-3,48 (m, 5H), 3,07 (t, 1H), 2,99-2,68 (m, 4H), 2,58 (q, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).
354		73	m/z = 524; 2,94 min (Procedimiento 1B)	δ = 8,08-8,02 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 4H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

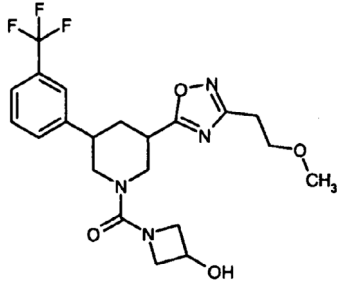
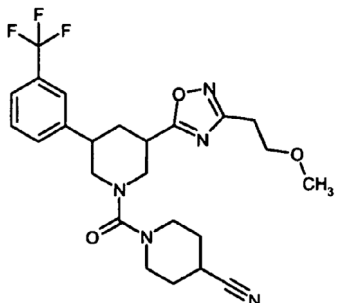
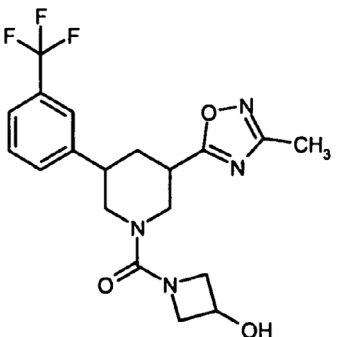
Ej.Nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d 6)
355		62	m/z = 541; 2,45 min (Procedimiento 3B)	δ = 8,08-8,01 (m, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,58-3,50 (m, 5H), 3,23-3,19 (m, 4H), 3,16-3,09 (m, 3H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,12 (q, 1H).
356		70	m/z = 523; 2,73 min (Procedimiento 1B)	δ = 7,80-7,76 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64- 7,61 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 2H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,58-3,49 (m, 4H), 3,23-3,21 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 3H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,14 (q, 1H).
357		73	m/z = 505; 2,44 min (Procedimiento 3B)	δ = 8,10-8,05 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64- 7,54 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,23-3,21 (m, 4H), 3,17-3,05 (m, 3H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,13 (q, 1H).
358		36	m/z = 497; 2,24 min (Procedimiento 3B)	δ = 7,48 (dd, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 4,68 (d, OH), 3,94 (d ancho, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,55 (d ancho, 1H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,05-2,87 (m, 5H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,98 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 11H).

Ej.Nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d 6)
359		56	m/z = 451; 1,32 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,71 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 3H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,63-3,54 (m, 5H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 4H), 3,06-3,01 (m, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 2,00 (q, 1H), 1,08- 1,03 (m, 2H), 0,90- 0,86 (m, 2H).
360		45	m/z = 535; 2,33 min (Procedimiento 3B)	δ = 8,09-8,05 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 4,69 (d, OH), 4,03 (d ancho, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 3H), 3,17-3,02 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,39 (d ancho, 1H), 2,08 (q, 1H), 1,74- 1,71 (m, 2H), 1,36- 1,28 (m, 2H).
361		59	m/z = 486; 1,18 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,10-7,08 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,53 (d ancho, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,39- 3,34 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,10- 3,00 (m, 4H), 2,92 (t, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H).
362		73	m/z = 480; 1,43 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,09-7,07 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,52 (d ancho, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,39- 3,33 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,25 (d ancho, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,97- 1,85 (m, 3H), 1,71- 1,62 (m, 2H), 1,26 (s, 6H).

Ej.Nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d 6)
363		57	m/z = 477; 2,08 min (Procedimiento 1B)	δ = 7,89 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,62 (d ancho, 1H), 3,57-3,55 (m, 4H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 7H), 3,09-3,03 (m, 3H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,02 (q, 1H), 1,30 (s, 9H).
364		42	m/z = 528; 2,05 min (Procedimiento 3B)	δ = 9,28 (d, 1H), 8,90-8,87 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,19-3,00 (m, 6H), 2,41 (d ancho, 1H), 2,11 (q, 1H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H).
365		88	m/z = 490; 1,40 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,48 (dd, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 3,91 (d ancho, 1H), 3,55 (d ancho, 1H), 3,39-3,34 (m, 4H), 3,10-2,94 (m, 6H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,95 (q, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).
366		22	m/z = 494; 1,49 min (Procedimiento 1B)	δ = 7,22 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,59-3,44 (m, 5H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 4H), 3,03-2,85 (m, 4H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,57 (q, 2H), 2,30-2,25 (m, 3H), 1,98-1,88 (m, 3H), 1,64-1,54 (m, 3H), 1,16 (t, 3H), 0,43-0,39 (m, 2H), 0,30-0,27 (m, 2H).

Ej.Nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d 6)
367		70	m/z = 472; 1,21 min (Procedimiento 2B)	δ = 9,03 (d, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,19-3,02 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (q, 1H), 1,90- 1,86 (m, 2H), 1,73- 1,65 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).
368		46	m/z = 547; 1,18 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,37 (s, 1H), 7,27 (s ancho, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,66 (d, OH), 3,98 (d ancho, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,55 (d ancho, 1H), 3,50-3,44 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,00 (t, 1H), 3,00- 2,88 (m, 4H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,98 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H).
369		72	m/z = 533; 1,09 min (Procedimiento 9B)	δ = 7,37 (s, 1H), 7,27 (s ancho, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,03 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,06 (t, 1H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (q, 1H).
370		87	m/z = 497; 1,39 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,57-3,54 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 7H), 3,14-3,02 (m, 3H), 2,31 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H), 1,27 (s, 6H).
371		40	m/z = 469; 2,06 min (Procedimiento 5B)	δ = 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 5,52 (s, OH), 3,99 (d ancho, 1H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 4H), 3,12-3,02 (m, 3H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,05 (q, 1H), 1,48 (s, 6H).

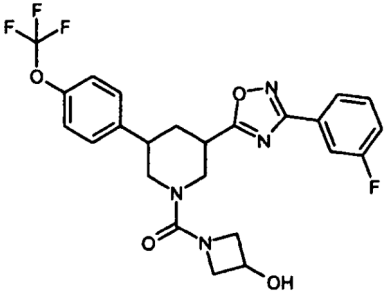
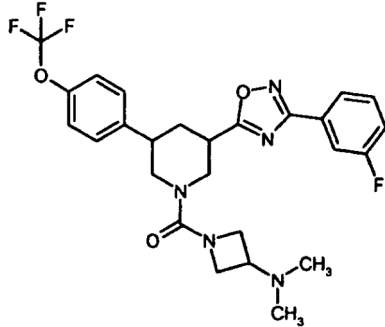
Ej.Nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d 6)
372		59	m/z = 483; 1,19 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 4,59 (s, OH), 3,99 (d ancho, 1H), 3,61 (d ancho, 1H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,12-3,04 (m, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,04 (q, 1H), 1,18 (s, 6H).
373		45	m/z = 443; 1,99 min (Procedimiento 3B)	δ = 7,09-7,07 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,58 (d, OH), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,15 (d ancho, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,71-3,65 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,24 (d ancho, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,94 (q, 1H), 1,27 (s, 6H).
374		26	m/z = 497; 0,97 min (Procedimiento 9B)	δ = 7,71 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 4,68 (d, OH), 4,59 (s, OH), 3,95 (d ancho, 1H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 3H), 2,88 (t, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,33 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).
375		37	m/z = 483; 1,16 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,71 (s, 1H), 7,67-7,55 (m, 3H), 4,68 (d, OH), 3,94 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,50-3,35 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,07-3,00 (m, 3H), 2,95-2,85 (m, 4H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,05 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H).

Ej.Nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d 6)
376		15	m/z = 455; 0,98 min (Procedimiento 9B)	δ = 7,70 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 5,58 (d, OH), 4,42- 4,35 (m, 1H), 4,15 (d ancho, 1H), 4,12- 4,06 (m, 2H), 3,75- 3,65 (m, 5H), 3,30- 3,24 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,06 (q, 1H).
377		50	m/z = 492; 1,12 min (Procedimiento 9B)	δ = 7,71 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,43- 3,36 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,11-3,01 (m, 6H), 2,91 (t, 2H), 2,33 (d ancho, 1H), 2,04 (q, 1H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H).
378		19	m/z = 411; 0,96 min (Procedimiento 9B)	δ = 7,75 (s, 1H), 7,69-7,56 (m, 3H), 5,58 (d, OH), 4,40- 4,37 (m, 1H), 4,16- 4,06 (m, 3H), 3,76- 3,66 (m, 3H), 3,07- 2,97 (m, 3H), 2,33- 2,28 (m, 4H), 2,06 (q, 1H).

Los compuestos listados en la Tabla 2 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados según el Procedimiento General 5.

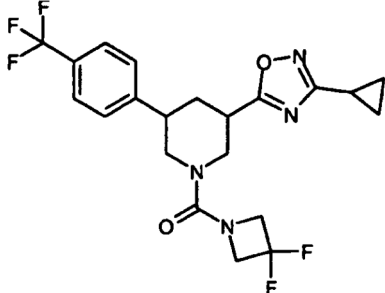
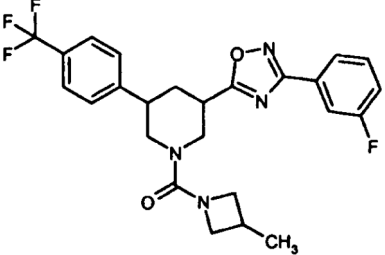
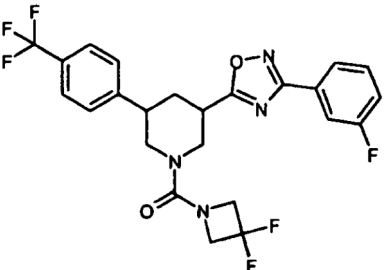
Tabla 2

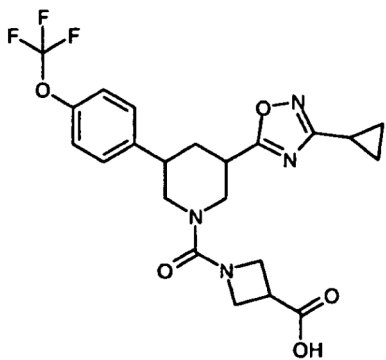
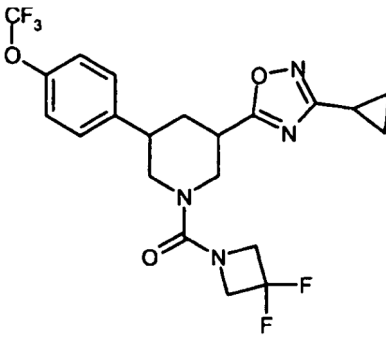
Ej. N°	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
379		48	m/z = 541; 3,07 min (Procedimiento 1B)	δ = 7,86 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,66- 7,61 (m, 1H), 7,51- 7,44 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 4,15 (d ancho, 1H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,61-3,48 (m, 3H), 3,14 (t, 1H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 3H), 2,07 (q, 1H).
380		37	m/z = 505; 2,69 min (Procedimiento 3B)	δ = 7,87 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67- 7,61 (m, 1H), 7,50- 7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 4,26 (d ancho, 1H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,78 (d ancho, 1H), 3,53 (q, 2H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,09 (t, 1H), 3,01- 2,91 (m, 2H), 2,67- 2,56 (m, 1H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,06 (q, 1H), 1,16 (d, 3H).
Ej. N°	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
381		39	m/z = 491; 2,95 min (Procedimiento 1B)	δ = 7,87 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,67- 7,61 (m, 1H), 7,49- 7,44 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 4,25 (d ancho, 1H), 3,98-3,93 (m, 4H), 3,77 (d ancho, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,20-2,04 (m, 3H).

382		47	m/z = 507; 2,65 min (Procedimiento 1B)	δ = 7,87 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,66- 7,61 (m, 1H), 7,50- 7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 5,59 (d, OH), 4,39 (quintuplete, 1H), 4,25 (d ancho, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,78 (d ancho, 1H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,09 (q, 1H).
383		55	m/z = 534; 1,86 min (Procedimiento 1B)	δ = 7,87 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67- 7,61 (m, 1H), 7,50- 7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 4,25 (d ancho, 1H), 3,94 (q, 2H), 3,83-3,72 (m, 3H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,37 (d ancho, 1H), 2,12- 2,05 (m, 7H).

Los compuestos listados en la Tabla 3 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados según el Procedimiento General 6.

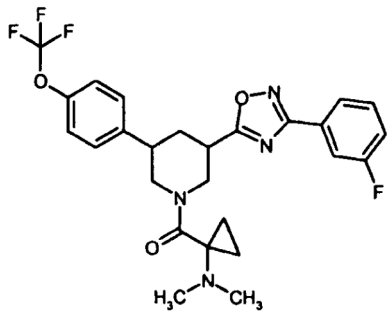
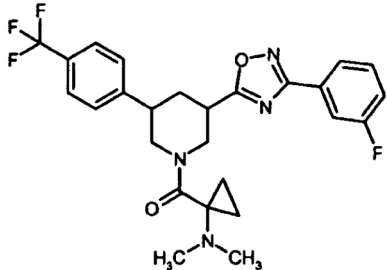
Tabla 3

Ej. N°	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
384		45	m/z = 457; 1,41 min (Procedimiento 2B)	δ = 7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,42- 4,35 (m, 4H), 4,17 (d ancho, 1H), 3,79 (d ancho, 1H), 3,11-3,00 (m, 3H), 2,27 (d ancho, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,00 (q, 1H), 1,33-1,24 (m, 1H), 1,11-1,03 (m, 2H), 0,91-0,85 (m, 2H).
385		33	m/z = 489; 5,22 min (Procedimiento 1A)	δ = 7,87 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,45 (dd, 1H), 4,26 (d ancho, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,80 (d ancho, 1H), 3,53 (q, 2H), 3,47- 3,38 (m, 1H), 3,11 (t, 1H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,11 (q, 1H), 1,16 (d, 3H).
386		30	m/z = 511; 5,19 min (Procedimiento 1A)	δ = 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (dd, 1H), 4,41 (dt, 4H), 4,29 (d ancho, 1H), 3,86 (d ancho, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,21 (t, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,14 (q, 1H).

Ej. N°	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
387		57	m/z = 481; 2,41 min (Procedimiento 1B)	δ = 12,63 (s ancho, COOH), 7,45 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,12-4,06 (m, 3H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,73 (d ancho, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,26 (d ancho, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,94 (q, 1H), 1,08- 1,03 (m, 2H), 0,90- 0,87 (m, 2H).
388		26	m/z = 473; 2,41 min (Procedimiento 3B)	δ = 7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,44- 4,34 (m, 4H), 4,16 (d ancho, 1H), 3,77 (d ancho, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,08- 2,90 (m, 3H), 2,25 (d ancho, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,96 (q, 1H), 1,08- 1,03 (m, 2H), 0,91-0,87 (m, 2H).

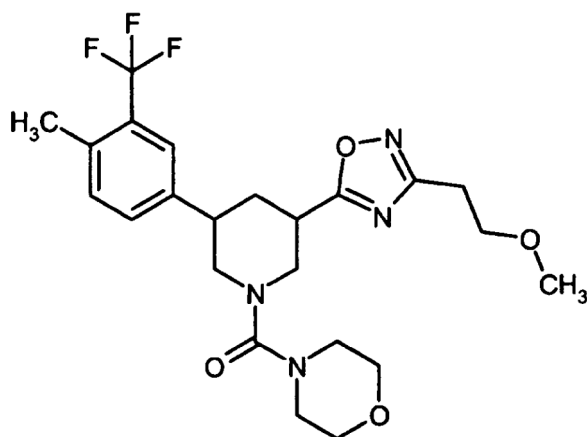
Los compuestos listados en la Tabla 4 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados según el Procedimiento General 1.

Tabla 4

Ej. N°	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	EM (ESI) [M+H] ⁺ ; CL-EM: Tr (Procedimiento)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆)
389		68	m/z = 519; 2,35 min (Procedimiento 3B)	δ = 7,87 (d, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 4,82 (d ancho, 1H), 4,41 (d ancho, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,44 (d ancho, 1H), 2,20-2,16 (s ancho, 5H), 0,95-0,91 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H).
390		89	m/z = 503; 4,63 min (Procedimiento 1A)	δ = 7,87 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,50-7,45 (m, 1H), 4,83 (d ancho, 1H), 4,42 (d ancho, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,44 (d ancho, 1H), 2,23 (q, 1H), 2,18 (s ancho, 6H), 0,93- 0,89 (m, 2H), 0,84-0,80 (m, 2H).

Ejemplo 391

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



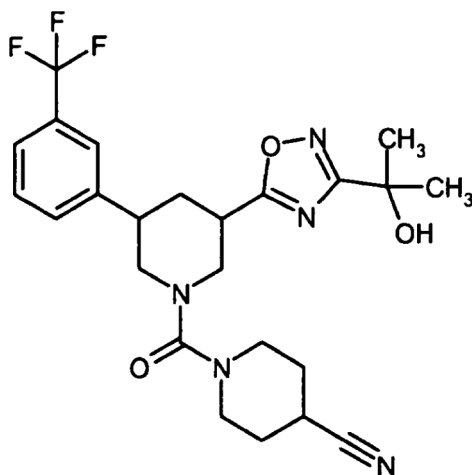
- 5 Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 160A y 113 mg (0,71 mmol) de t-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 104 mg (45 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr = 2,27 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,62 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,60-3,55 (m, 5H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 4H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,01 (q, 1H).

Ejemplo 392

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



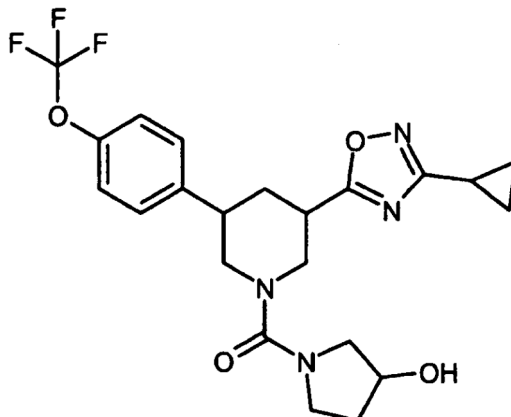
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 152A y 45 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 77A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 45 mg (35 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,72 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 5,54 (s, OH), 3,96 (d ancho, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,43-3,36 (m, 3H), 3,12-3,01 (m, 6H), 2,33 (d ancho, 1H), 2,05 (q, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 393

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona [mezcla de diastereómeros]



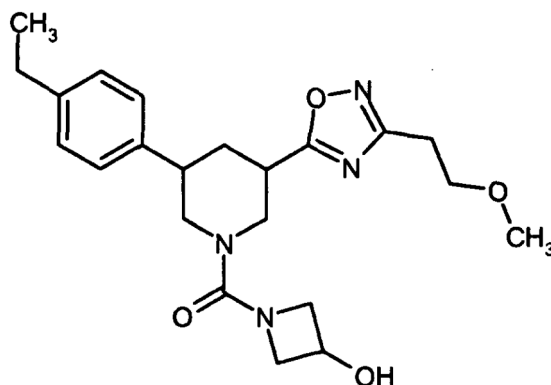
- 5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 176A y 50 mg (0,58 mmol) de 3-pirrolidinol según el Procedimiento General 6. Rendimiento: 50 mg (53 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,34 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,87 (d, OH), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,67 (t ancho, 1H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,10 (t ancho, 1H), 3,03-2,86 (m, 3H), 2,28 (d ancho, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 394

{3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



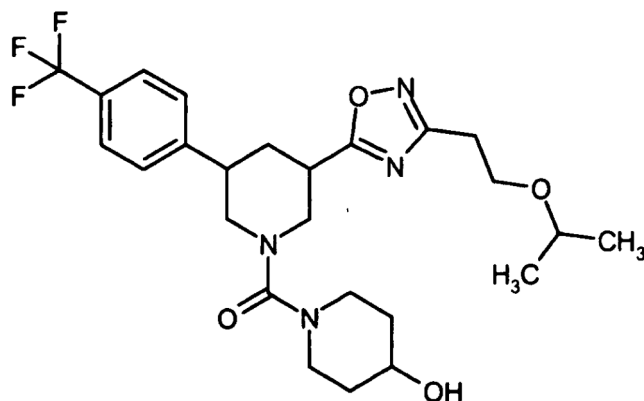
- 15 Se hicieron reaccionar 60 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 138A y 43 mg (0,27 mmol) de N'-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 25 mg (33 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,08 min; EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 5,58 (d, OH), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,16 (d ancho, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,72-3,66 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,02-2,87 (m, 4H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,57 (q, 2H), 2,27 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 395

(4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-[2-(propan-2-iloxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluoro-metil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



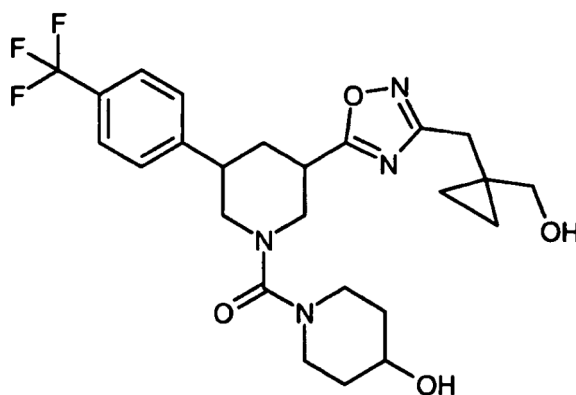
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 99A y 61 mg (0,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 82 mg (61 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 2A): Tr =2,29 min; EM (ESIpos): m/z = 511 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,68 (d, OH), 3,94 (d ancho, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,63-3,38 (m, 6H), 3,07-3,00 (m, 3H), 2,96-2,84 (m, 4H), 2,33 (d ancho, 1H), 2,00 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,04 (d, 6H).

Ejemplo 396

- 10 {3-{3-[[1-(Hidroximetil)ciclopropil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-[4-(trifluorometil)-fenil]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



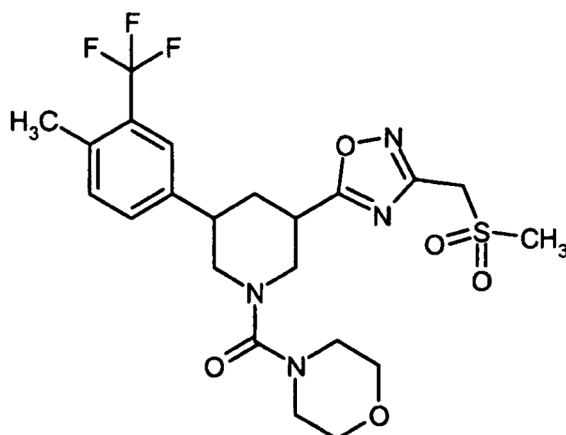
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 99A y 62 mg (0,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 67A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 66 mg (52 % del teórico)

HPLC (Procedimiento 2A): Tr =4,19 min; EM (ESIpos): m/z = 509 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,68 (d, OH), 4,57 (t, OH), 3,95 (d ancho, 1H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,54-3,37 (m, 3H), 3,26 (d, 2H), 3,07-2,99 (m, 3H), 2,91 (t ancho, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,35 (d ancho, 1H), 2,00 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 2H), 0,45-0,41 (m, 4H).

Ejemplo 397

- 20 {3-{3-[(Metilsulfonyl)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



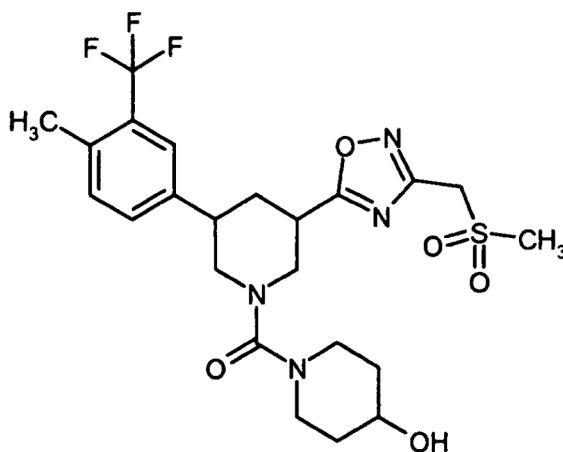
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 160A y 53 mg (0,35 mmol) de *N'*-hidroxi-2-(metilsulfonyl)etanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 65 mg (54 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr =2,16 min; EM (ESIpos): m/z = 517 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,60 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,02 (d ancho, 1H), 3,60-3,55 (m, 5H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,10 (t, 1H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H).

Ejemplo 398

- 10 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-{3-[(metilsulfonyl)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



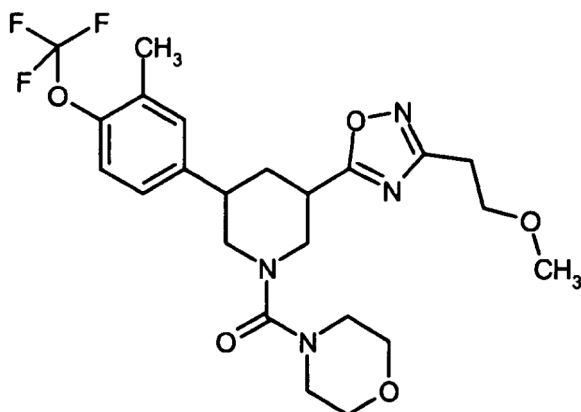
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 163A y 55 mg (0,36 mmol) de *N'*-hidroxi-2-(metilsulfonyl)etanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 72 mg (56 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 531 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,61 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,66 (d, OH), 3,97 (d ancho, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,58-3,46 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,09-3,00 (m, 3H), 2,89 (t ancho, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,02 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 399

- 20 {3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



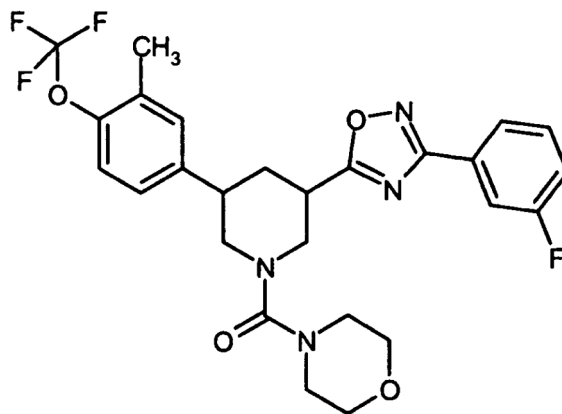
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,240 mmol) del compuesto del Ejemplo 167A y 57 mg (0,360 mmol) de 1-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 58 mg (48 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,33 min; EM (ESIpos): m/z = 499 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,60 (d ancho, 1H), 3,58-3,53 (m, 4H), 3,39 (tt, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 4H), 3,05-2,89 (m, 5H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,97 (dd, 1H).

Ejemplo 400

- 10 {3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[3-metil-4-trifluorometoxi]fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



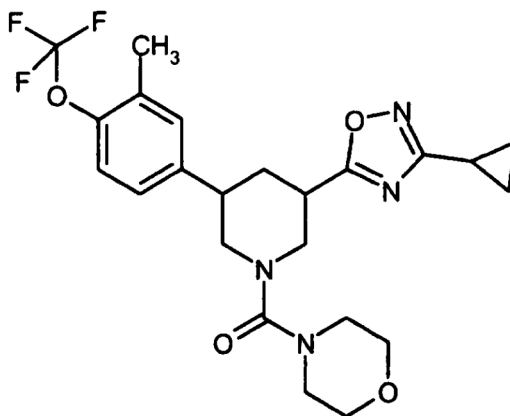
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,240 mmol) del compuesto del Ejemplo 167A y 55 mg (0,360 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 95 mg (74 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =3,00 min; EM (ESIpos): m/z = 535 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d ancho, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 4,08 (d ancho, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,51 (tt, 1H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,15-2,93 (m, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (dd, 1H).

Ejemplo 401

- 20 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



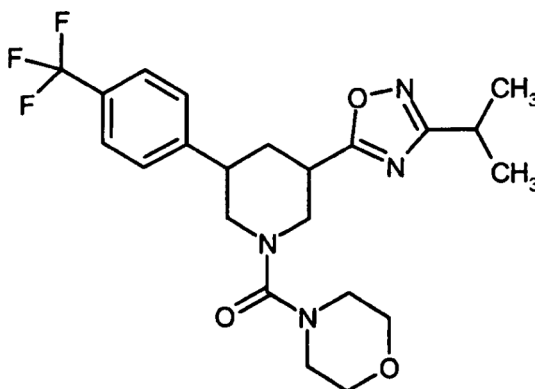
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 167A y 36 mg (0,36 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarbamidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 72 mg (62 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,43 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,36 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,22-3,15 (m, 4H), 3,01-2,87 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,92 (dd, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 402

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



10

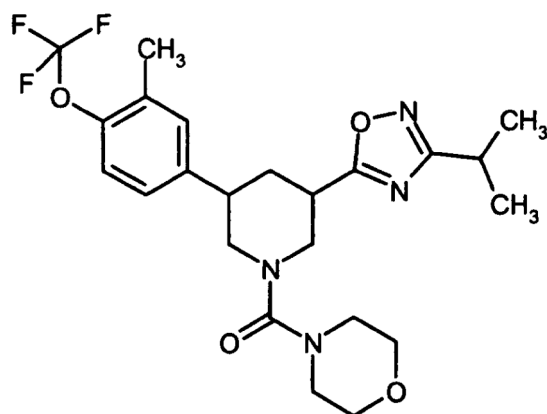
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,518 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 79 mg (0,78 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 82 mg (35 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,53 min; EM (ESIpos): m/z = 453 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,41-3,37 (1H), 3,24-3,18 (m, 4H), 3,10-3,01 (4H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 403

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

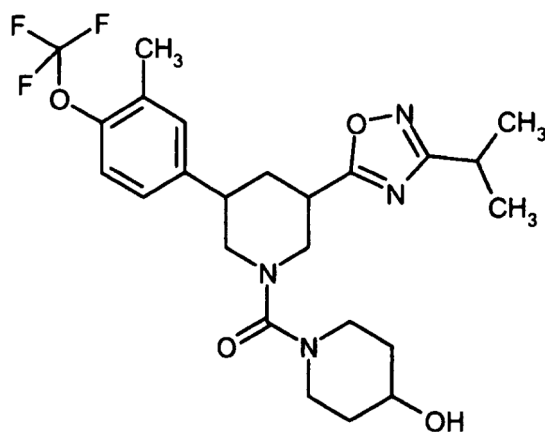


Se hicieron reaccionar 500 mg (1,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 167A y 130 mg (1,27 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 286 mg (51 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 404**

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

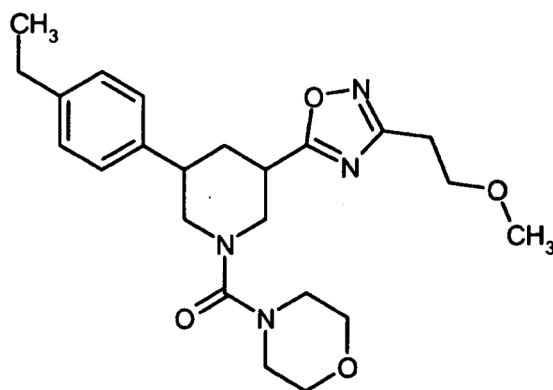


10 Se hicieron reaccionar 500 mg (1,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 169A y 125 mg (1,23 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 373 mg (67 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 496 [M+H]⁺;

Ejemplo 405

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



La separación enantiomérica de 315 mg (0,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 150 según el Procedimiento 14D dio 198 mg del compuesto del título del Ejemplo 405 (Enantiómero 1) y 216 mg del compuesto del título del Ejemplo 406 (Enantiómero 2).

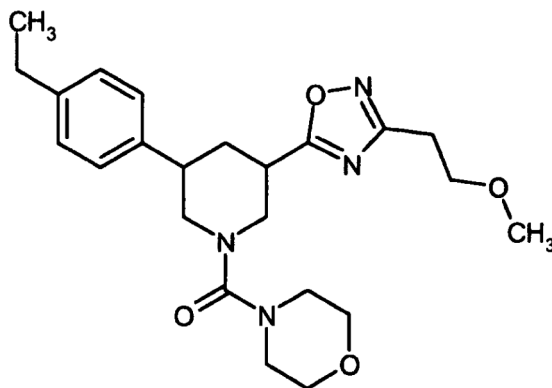
- 5 HPLC (Procedimiento 11E): Tr =5,17 min, >98,5 % ee; CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,57-3,55 (m, 4H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,18 (m, 4H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 4H), 2,57 (q, 2H), 2,29 (d ancho, 1H) 1,94 (q, 1H), 1,16 (t, 3H).

- 10 [α]₃₆₅²⁰ = -31,9, metanol

Ejemplo 406

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



- 15 La separación enantiomérica de 315 mg (0,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 150 según el Procedimiento 14D dio 198 mg del compuesto del título del Ejemplo 405 (Enantiómero 1) y 216 mg del compuesto del título del Ejemplo 406 (Enantiómero 2).

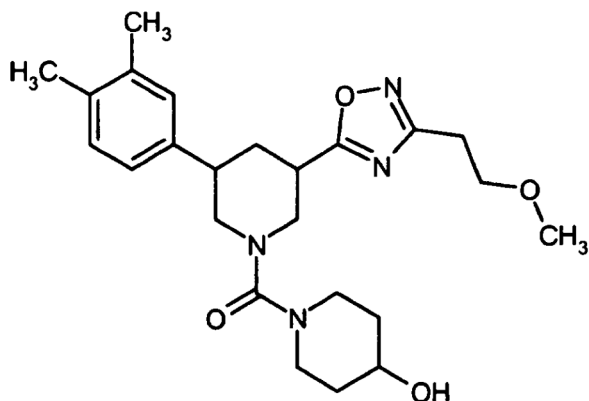
HPLC (Procedimiento 11E): Tr =7,39 min, >98,5 % ee; CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,11 min; EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,58 (d ancho, 1H), 3,56-3,52 (m, 4H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,18 (m, 4H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 4H), 2,57 (q, 2H), 2,30 (d ancho, 1H) 1,94 (q, 1H), 1,16 (t, 3H).

[α]₃₆₅²⁰ = +24,0, metanol

Ejemplo 407

- 25 {3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]

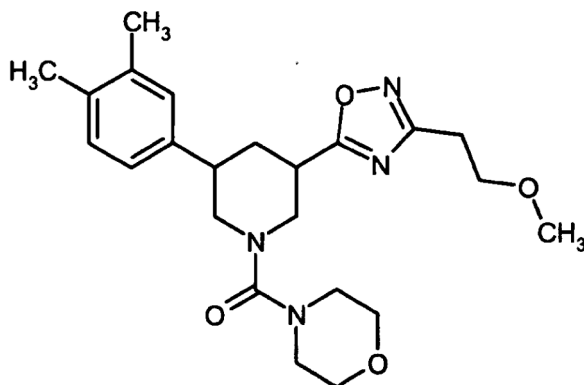


La separación enantiomérica de 138 mg del racemato del Ejemplo 186 según el Procedimiento 6D dio 44 mg del compuesto del título del Ejemplo 407 y 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 408.

5 HPLC (Procedimiento 5E): Tr =4,67 min, >99,5 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 443 [M+H]⁺.

Ejemplo 408

{3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]

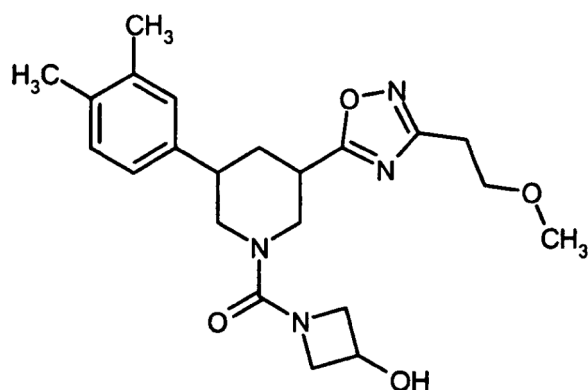


10 La separación enantiomérica de 138 mg del racemato del Ejemplo 186 según el Procedimiento 6D dio 44 mg del compuesto del título del Ejemplo 407 y 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 408.

HPLC (Procedimiento 5E): Tr =6,27 min, >99,5 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 443 [M+H]⁺.

Ejemplo 409

15 {3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(3-hidroxi-azetidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]

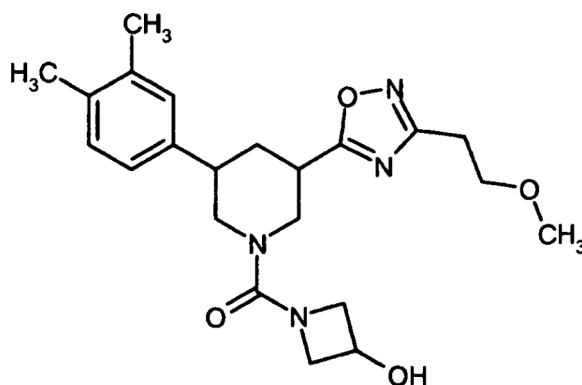


La separación enantiomérica de 99 mg del racemato del Ejemplo 216 según el Procedimiento 19D dio 28 mg del compuesto del título del Ejemplo 409 (Enantiómero 1) y 28 mg del compuesto del título del Ejemplo 410 (Enantiómero 2).

- 5 HPLC (Procedimiento 15E): Tr =7,99 min, >99,5 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 410

{3-(3,4-Dimetilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



10

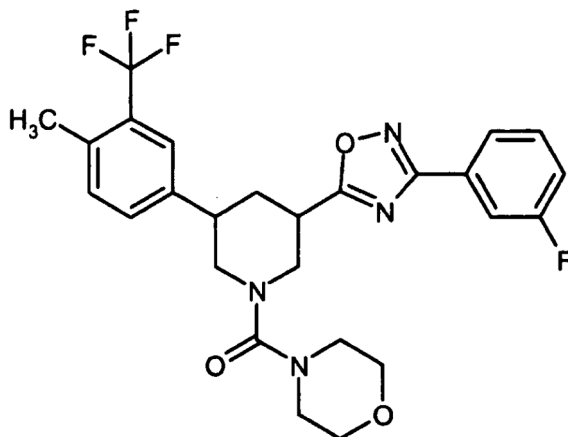
La separación enantiomérica de 99 mg del racemato del Ejemplo 216 según el Procedimiento 19D dio 28 mg del compuesto del título del Ejemplo 409 y 28 mg del compuesto del título del Ejemplo 410.

HPLC (Procedimiento 15E): Tr =15,89 min, >99,5 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,09 min;

EM (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 411

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



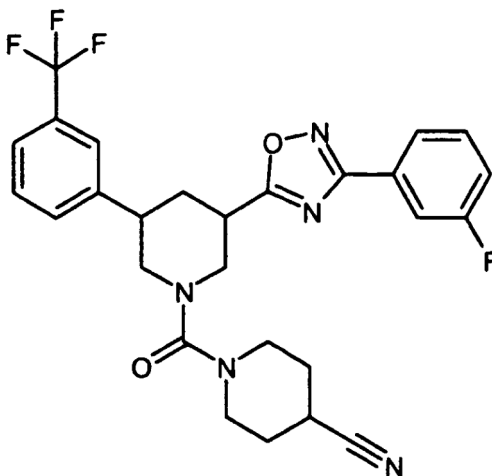
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 160A y 55 mg (0,36 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 67 mg (54 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,54 min; EM (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (dd, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,59-3,55 (m, 4H), 3,50 (tt, 1H); 3,23-3,18 (m, 4H), 3,16-3,00 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,09 (dd, 1H).

Ejemplo 412

- 10 1-({3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



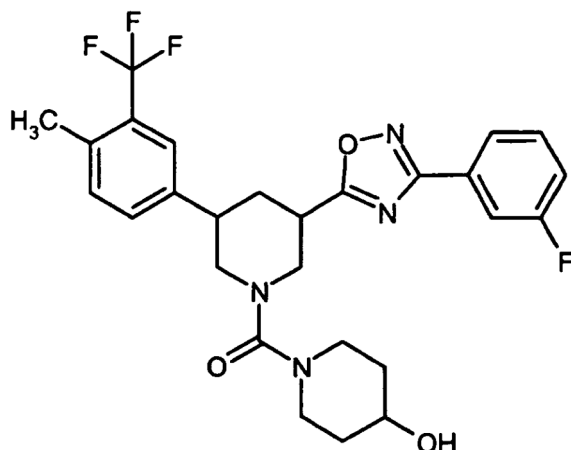
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 152A y 56 mg (0,37 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 87 mg (68 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 5B): Tr =2,70 min; EM (ESIpos): m/z = 528 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,70-7,57 (m, 4H), 7,45 (dd, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,51 (tt, 1H); 3,39 (d ancho, 1H), 3,19-3,03 (m, 6H), 2,40 (d ancho, 1H), 2,13 (dd, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 413

- 20 {3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



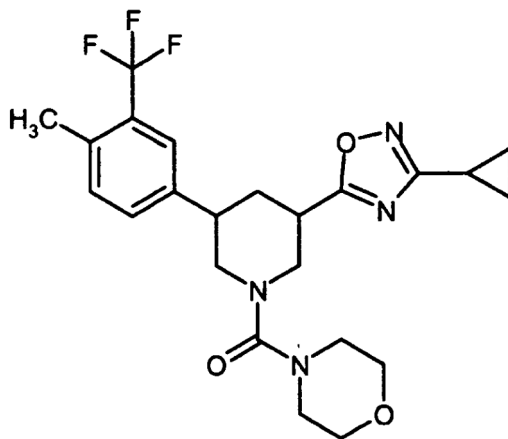
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 163A y 55 mg (0,36 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 71 mg (55 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 533 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,86 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,03 (d ancho, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,52-3,46 (m, 3H), 3,13 (t, 1H), 3,02 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (d ancho, 1H), 2,08 (dd, 1H), 1,74 (d ancho, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 414

- 10 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



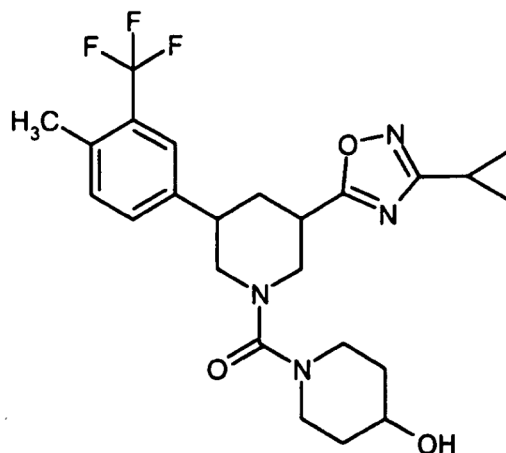
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 160A y 37 mg (0,38 mmol) de t-hidroxiciclopropanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 43 mg (37 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 465 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,61 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,57-3,53 (m, 4H), 3,21-3,16 (m, 4H), 3,06-2,94 (m, 3H), 2,41 (s, 3H); 2,25 (d ancho, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,95 (dd, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 415

- 20 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis racémico]



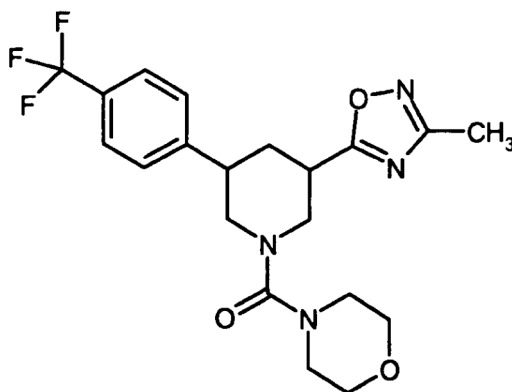
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,24 mmol) del compuesto del Ejemplo 163A y 36 mg (0,36 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 60 mg (51 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 479 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,60 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 3,89 (d ancho, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 3H), 3,02-2,96 (m, 3H), 2,89 (dd, 2H), 2,43-2,39 (s, 3H), 2,25 (d, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,95 (dd, 1H), 1,70 (d ancho, 1H), 1,29 (dd, 2H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 416

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



10

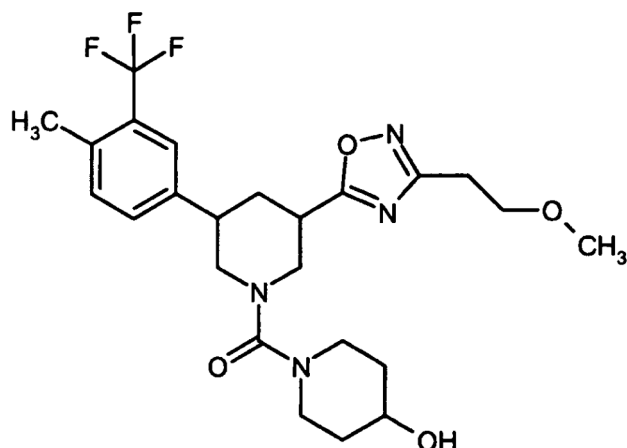
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,518 mmol) del compuesto del Ejemplo 81A y 57 mg (0,78 mmol) de t-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 94 mg (41 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,26 min; EM (ESIpos): m/z = 425 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,62-3,52 (m, 4H), 3,39 (t, 1H), 3,23-3,18 (m, 4H), 3,08-2,96 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (q, 1H).

Ejemplo 417

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



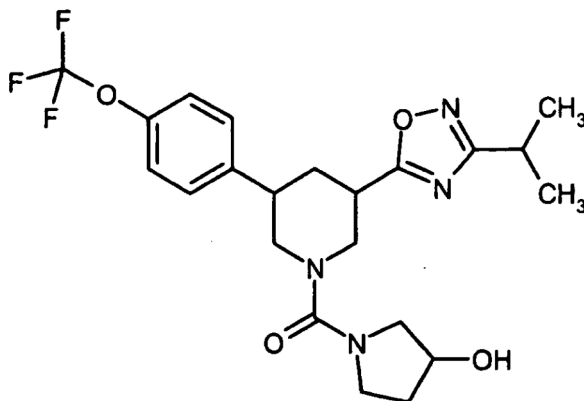
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 163A y 114 mg (0,72 mmol) de t-hidroxi-3-metoxipropanimidamida (Ejemplo 64A) según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 105 mg (44 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,61 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 3,92 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,53 (d ancho, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,38 (tt, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,06-2,98 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,88 (d ancho, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,00 (dd, 1H), 1,71 (d ancho, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H).

Ejemplo 418

- 10 (3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [mezcla de diastereómeros]



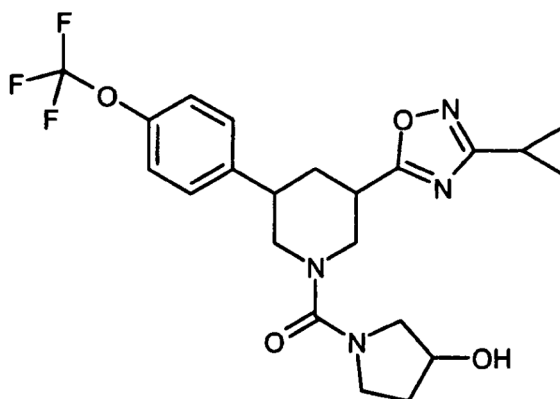
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 112A y 76 mg (0,75 mmol) de N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 125 mg (54 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,28 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 3H), 3,15-2,84 (m, 5H), 2,35-2,28 (m, 1H), 1,96 (dd, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 419

- 20 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona [mezcla de diastereómeros]



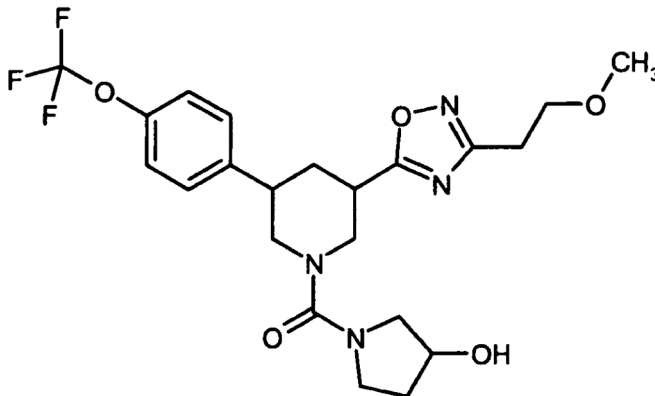
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 112A y 75 mg (0,75 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 127 mg (55 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,87 (d, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 4H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,00-2,83 (m, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,93 (dd, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,92-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 420

- 10 (3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [mezcla de diastereómeros]



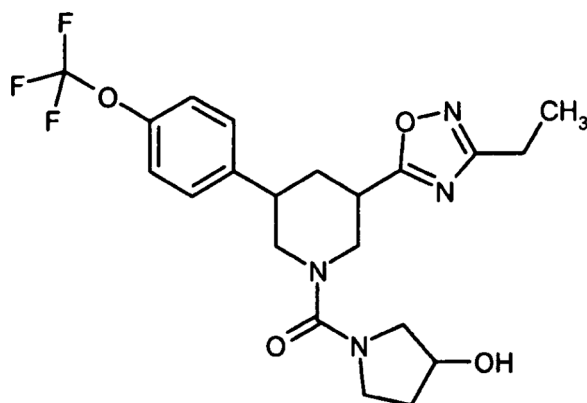
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 112A y 88 mg (0,75 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 67 mg (27 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,81 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 3H), 3,52-3,40 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,03-2,84 (m, 5H), 2,36-2,29 (m, 1H), 1,98 (dd, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H).

Ejemplo 421

- 20 {3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona [mezcla de diastereómeros]



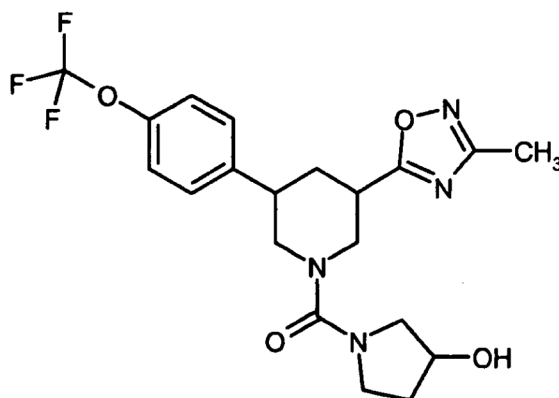
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 112A y 67 mg (0,75 mmol) de *N'*-hidroxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 17 mg (7 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,92 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,52-3,41 (m, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,04-2,86 (m, 3H), 2,74-2,67 (m, 3H), 2,37-2,28 (m, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 422

- 10 (3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [mezcla de diastereómeros]



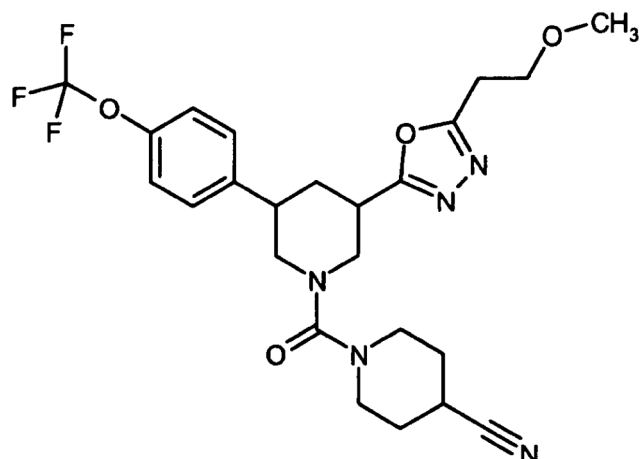
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 112A y 55 mg (0,75 mmol) de *N'*-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 15 mg (6 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,14 min; EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,52-3,37 (m, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,03-2,82 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H).

Ejemplo 423

- 20 1-({3-[5-(2-Metoxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



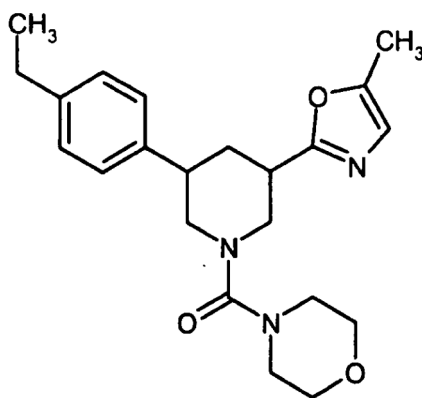
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A y 36 mg (0,31 mmol) de 3-metoxipropanohidrazida según el Procedimiento General 4. Rendimiento: 5 mg (7 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 508 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,57 (d ancho, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,12-2,96 (m, 7H), 2,28 (d ancho, 1H), 1,93 (q, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H).

Ejemplo 424

[3-(4-Etilfenil)-5-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)piperidin-1-il](morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



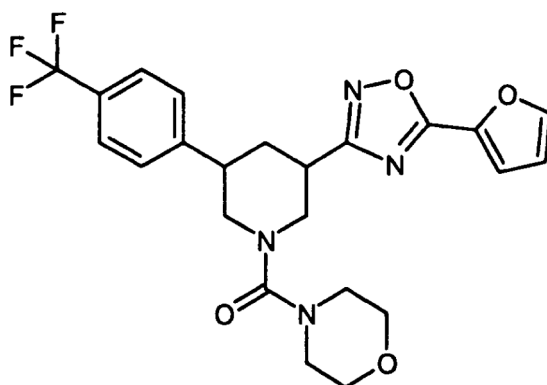
- 10 Se cargaron 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 199A inicialmente en 0,5 ml de acetonitrilo y se añadieron 2 mg (0,01 mmol) de tricloruro de oro. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h, se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 10 mg (15 % del teórico).

HPLC (Procedimiento 2A): Tr =1,28 min; EM (ESIpos): m/z = 384 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,22 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,60 (d ancho, 1H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,23-3,17 (m, 4H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,98-2,79 (m, 3H), 2,58 (q, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (d ancho, 1H), 1,89 (q, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 425

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

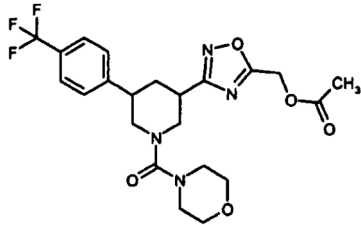
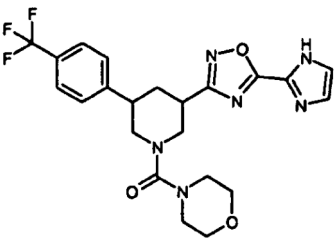
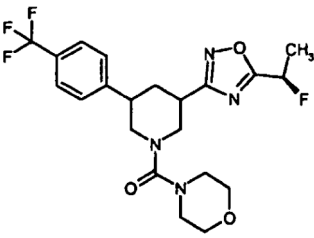
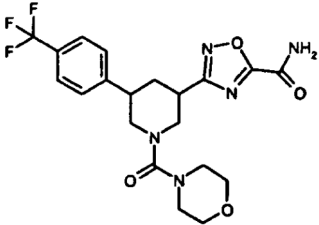
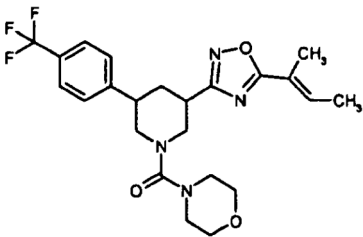


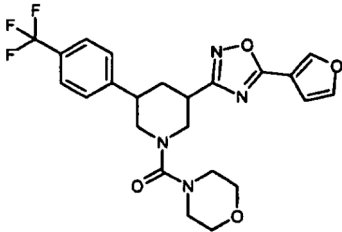
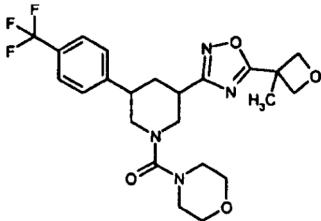
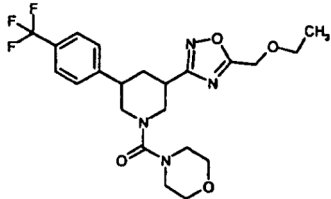
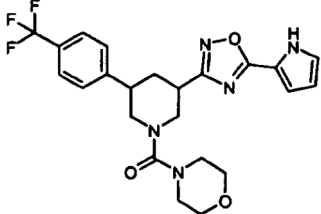
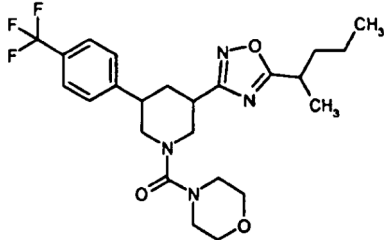
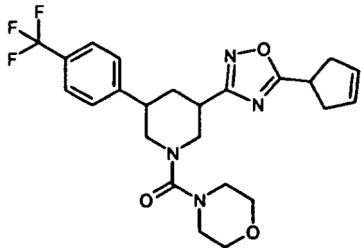
El compuesto del título se preparó según el Procedimiento General 8. Rendimiento: 0,48 mg (12 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 10B): Tr =2,25 min; EM (ESIpos): m/z = 477 [M+H]⁺.

5 Los compuestos listados en la Tabla 5 se prepararon a partir de 0,1 mmol del compuesto del Ejemplo 84A y el ácido carboxílico apropiado según el Procedimiento General 8.

Tabla 5

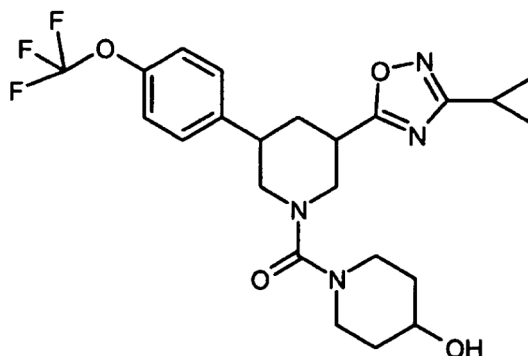
Ej. nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	CL-EM: Tr (Procedimiento 10B)
426		3	m/z = 482; 2,10 min
427		5	m/z = 476; 1,91 min
428		9	m/z = 456; 2,19 min
429		2	m/z = 453; 1,90 min
430		15	m/z = 464; 2,36 min

Ej. nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	CL-EM: Tr (Procedimiento 10B)
431		15	m/z = 476; 2,25 min
432		40	m/z = 480; 2,12 min
433		8	m/z = 468; 2,17 min
434		6	m/z = 475; 2,19 min
435		18	m/z = 480; 2,41 min
436		47	m/z = 476; 2,32 min

Ej. nº	Estructura	Rendimiento (% del teórico)	CL-EM: Tr (Procedimiento 10B)
437		11	m/z = 468; 2,01 min
438		19	m/z = 482; 2,25 min
439		15	m/z = 480; 2,04 min
440		18	m/z = 182; 2,04 min

Ejemplo 441

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



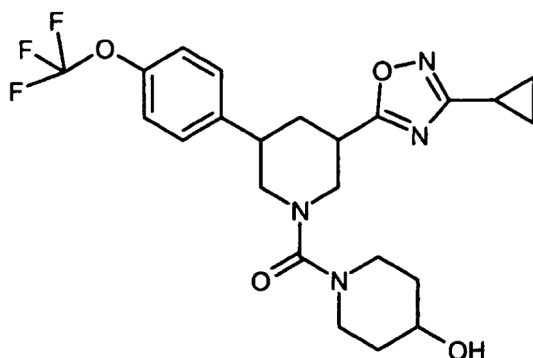
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,480 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A y 96 mg (0,961 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 130 mg (56 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,30 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,45 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,66 (d, 1H), 3,91 (d ancho, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 5H), 2,27 (d ancho, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,92 (dd, 1H), 1,71 (d ancho, 1H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 442

- 10 {3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



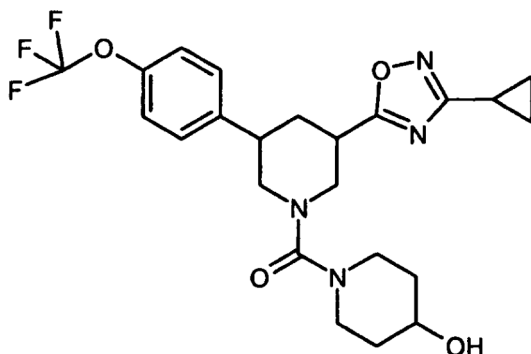
La separación enantiomérica de 130 mg del racemato del Ejemplo 441 según el Procedimiento 11D dio 48 mg del compuesto del título del Ejemplo 442 y 48 mg del compuesto del título del Ejemplo 443.

- 15 HPLC (Procedimiento 9E): Tr =4,14 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺.

[α]₃₆₅²⁰ = +2,4, c=0,63, metanol

Ejemplo 443

{3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



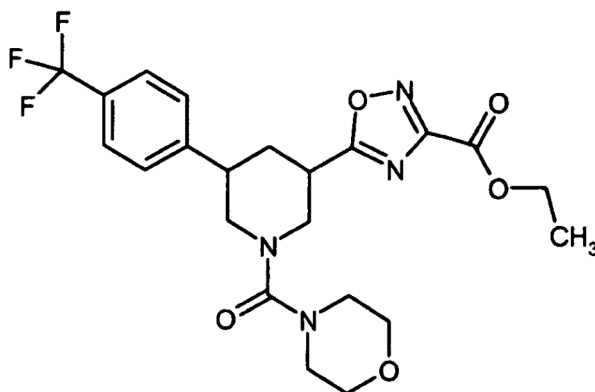
La separación enantiomérica de 130 mg del racemato del Ejemplo 441 según el Procedimiento 11D dio 48 mg del compuesto del título del Ejemplo 442 y 48 mg del compuesto del título del Ejemplo 443.

5 HPLC (Procedimiento 9E): Tr =6,35 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,26 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺.

[α]₃₆₅²⁰ = +0,3, c=0,61, metanol

Ejemplo 444

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



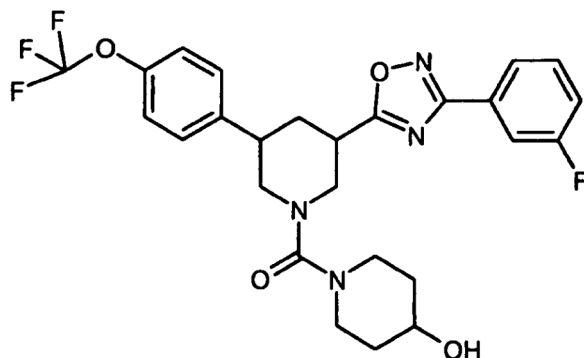
10 Se hicieron reaccionar 200 mg (aproximadamente 0,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 54 mg (0,41 mmol) de amino(hidroximino)etanoato de etilo según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 17 mg (8 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,30 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺;

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,41 (q, 2H), 4,03 (d ancho, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,60-3,51 (m, 5H), 3,22-3,10 (m, 4H), 3,15-3,00 (m, 3H), 2,36 (d, 1H), 2,07 (q, 1H), 1,32 (t, 3H).

Ejemplo 445

{3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



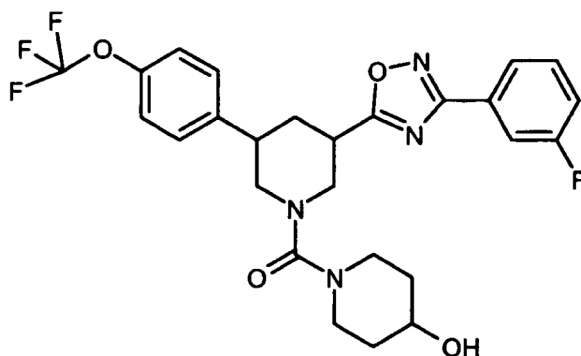
La separación enantiomérica de 130 mg del racemato del Ejemplo 444 según el Procedimiento 12D dio 31 mg del compuesto del título del Ejemplo 445 y 32 mg del compuesto del título del Ejemplo 446.

5 HPLC (Procedimiento 9E): Tr =5,25 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,41 min; EM (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺.

[α]₃₆₅²⁰ = 3,0, c=0,62, metanol

Ejemplo 446

{3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



10

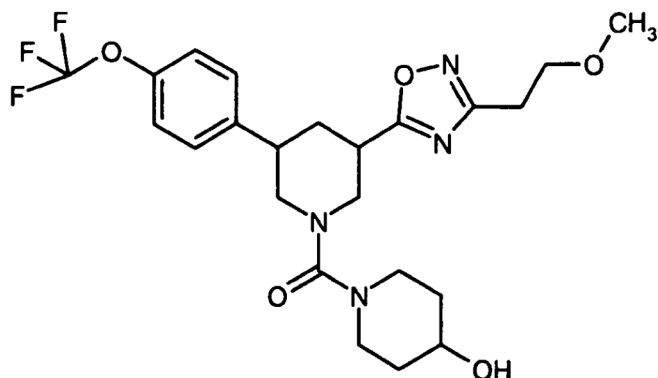
La separación enantiomérica de 130 mg del racemato del Ejemplo 444 según el Procedimiento 12D dio 31 mg del compuesto del título del Ejemplo 445 y 32 mg del compuesto del título del Ejemplo 446.

HPLC (Procedimiento 9E): Tr =9,33 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,41 min; EM (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺. [α]₃₆₅²⁰ = -3,0, c=0,61, metanol

Ejemplo 447

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

15



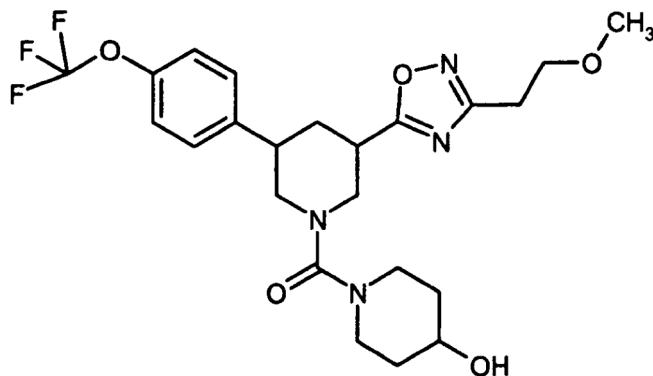
Se hicieron reaccionar 200 mg (aproximadamente 0,432 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A y 102 mg (0,865 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 92 mg (36 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 499 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,68 (d, 1H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,51-3,35 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,03-2,90 (m, 7H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,96 (dd, 1H), 1,71 (d ancho, 2H), 1,35-1,26 (m, 2H).

Ejemplo 448

- 10 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



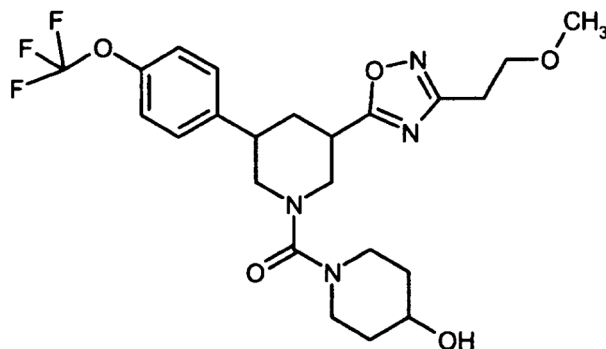
La separación enantiomérica de 91 mg del racemato del Ejemplo 447 según el Procedimiento 12D dio 33 mg del compuesto del título del Ejemplo 448 y 33 mg del compuesto del título del Ejemplo 449.

- 15 HPLC (Procedimiento 9E): Tr =5,11 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 499 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,68 (d, 1H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,61-3,37 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,03-2,88 (m, 7H), 2,32 (d ancho, 1H), 1,96 (dd, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,37-1,25 (m, 2H).

- 20 **Ejemplo 449**

(4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



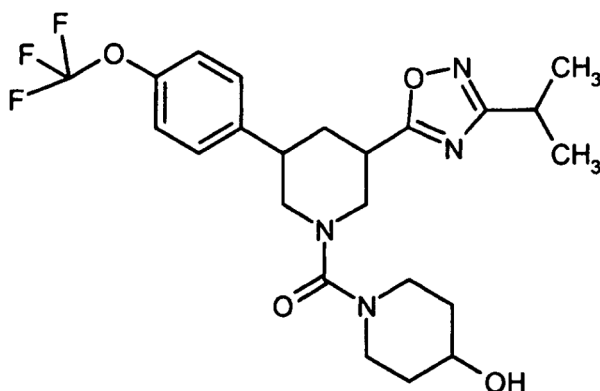
La separación enantiomérica de 91 mg del racemato del Ejemplo 447 según el Procedimiento 12D dio 33 mg del compuesto del título del Ejemplo 448 y 33 mg del compuesto del título del Ejemplo 449.

5 HPLC (Procedimiento 9E): Tr =11,94 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 499 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,68 (d, 1H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,61-3,37 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,03-2,88 (m, 7H), 2,32 (d ancho, 1H), 1,96 (dd, 1H), 1,73 (d ancho, 2H), 1,37-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 450

10 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



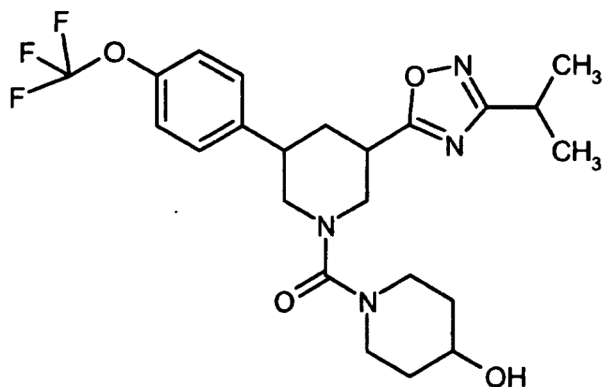
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,480 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A y 98 mg (0,961 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 62 mg (27 % del teórico)

15 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,67 (d, 1H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,55 (d ancho, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,08-2,85 (m, 6H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,96 (dd, 1H), 7,71 (d ancho, 1H), 1,37-1,28 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 451

20 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



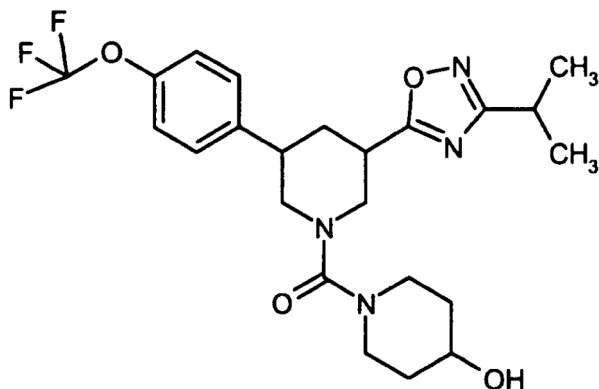
La separación enantiomérica de 60 mg del racemato del Ejemplo 450 según el Procedimiento 13D dio 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 451 y 24 mg del compuesto del título del Ejemplo 452.

HPLC (Procedimiento 10E): Tr =4,04 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,15 min;

- 5 EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 452

(4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



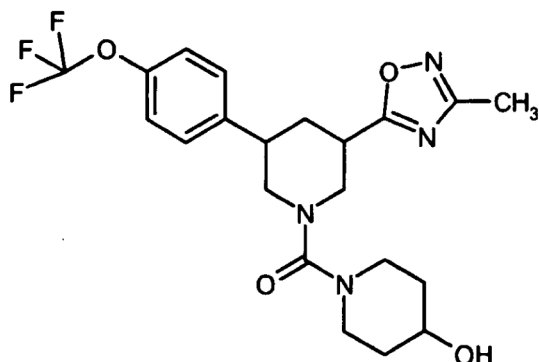
- 10 La separación enantiomérica de 60 mg del racemato del Ejemplo 450 según el Procedimiento 13D dio 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 451 y 24 mg del compuesto del título del Ejemplo 452.

HPLC (Procedimiento 10E): Tr =6,14 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,15 min;

EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 453

- 15 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



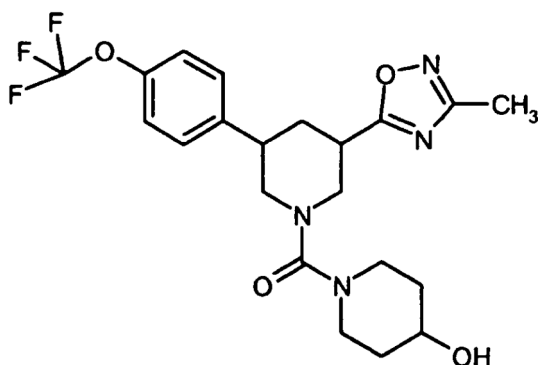
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,480 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A y 71 mg (0,961 mmol) de t-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 144 mg (62 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,45 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,68 (d, 1H), 3,93 (d ancho, 1H), 3,65-3,54 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,37 (tt, 1H), 3,03-2,85 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,96 (dd, 1H), 1,71 (d ancho, 1H), 1,35-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 454

- 10 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]

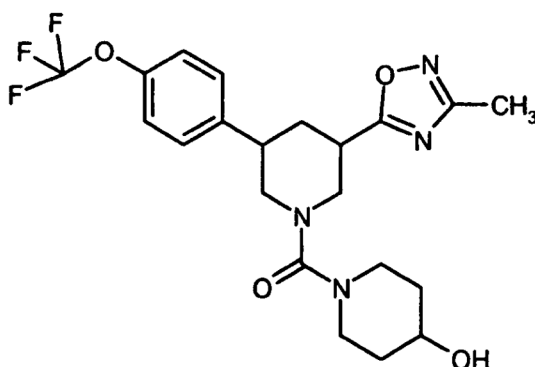


La separación enantiomérica de 140 mg del racemato del Ejemplo 453 según el Procedimiento 12D dio 54 mg del compuesto del título del Ejemplo 454 y 54 mg del compuesto del título del Ejemplo 455.

- 15 HPLC (Procedimiento 9E): Tr =4,48 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 455

(4-Hidroxipiperidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]

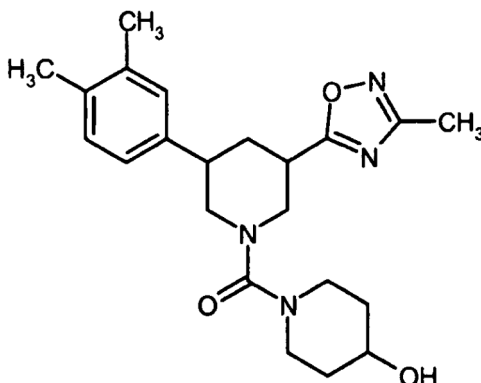


La separación enantiomérica de 140 mg del racemato del Ejemplo 453 según el Procedimiento 12D dio 54 mg del compuesto del título del Ejemplo 454 y 54 mg del compuesto del título del Ejemplo 455.

5 HPLC (Procedimiento 9E): Tr =12,43 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 456

[3-(3,4-Dimetilfenil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]

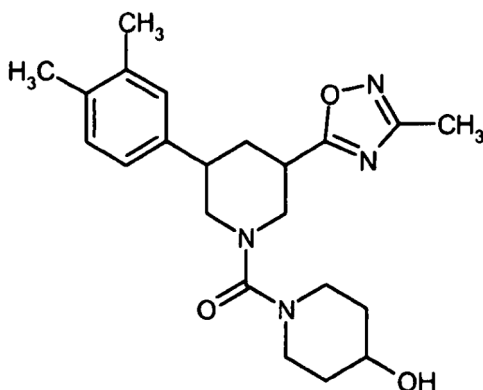


10 La separación enantiomérica de 150 mg del racemato del Ejemplo 198 según el Procedimiento 6D dio 75 mg del compuesto del título del Ejemplo 456 y 66 mg del compuesto del título del Ejemplo 457.

HPLC (Procedimiento 5E): Tr =4,42 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺. [α]₃₆₅²⁰ = -28,9, metanol

Ejemplo 457

15 [3-(3,4-Dimetilfenil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il](4-hidroxipiperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



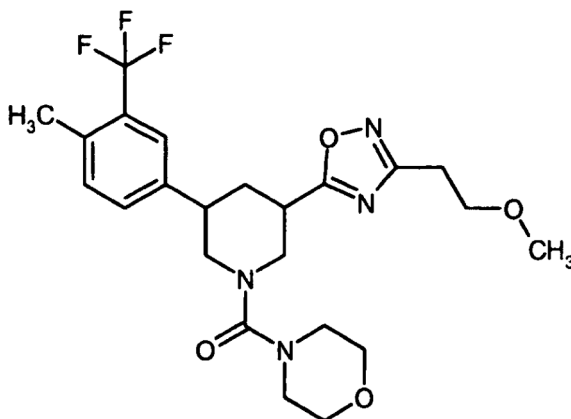
La separación enantiomérica de 150 mg del racemato del Ejemplo 198 según el Procedimiento 6D dio 75 mg del compuesto del título del Ejemplo 456 y 66 mg del compuesto del título del Ejemplo 457.

5 HPLC (Procedimiento 5E): Tr =6,86 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

[α]₃₆₅²⁰ = +25,0, metanol

Ejemplo 458

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



10

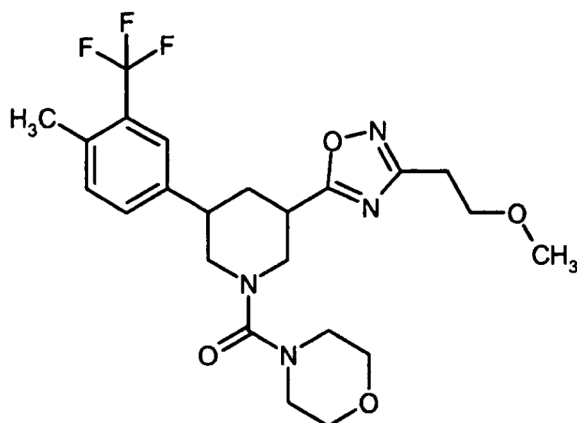
La separación enantiomérica de 100 mg del racemato del Ejemplo 416 según el Procedimiento 13D dio 41 mg del compuesto del título del Ejemplo 458 y 41 mg del compuesto del título del Ejemplo 459.

HPLC (Procedimiento 10E): Tr =7,21 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

15 [α]₃₆₅²⁰ = -18,4, metanol

Ejemplo 459

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



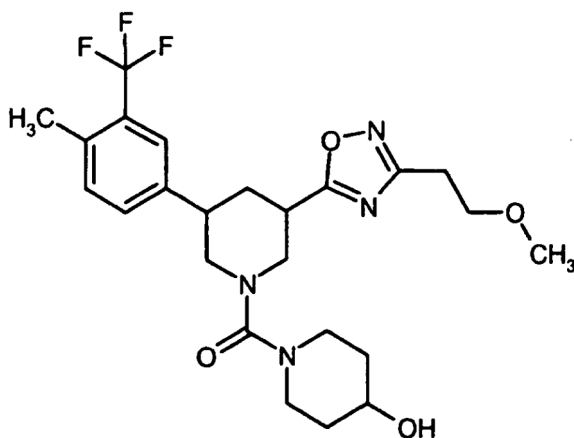
La separación enantiomérica de 100 mg del racemato del Ejemplo 416 según el Procedimiento 13D dio 41 mg del compuesto del título del Ejemplo 458 y 41 mg del compuesto del título del Ejemplo 459.

5 HPLC (Procedimiento 10E): Tr =9,83 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

[α]₃₆₅²⁰ = +16,7, metanol

Ejemplo 460

(4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-metil-3-(trifluoro-metil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]

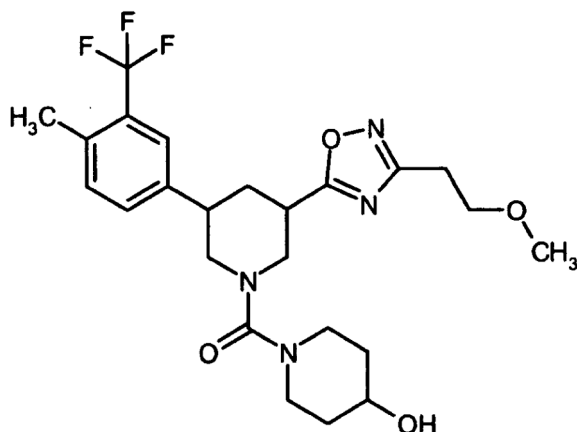


10 La separación enantiomérica de 100 mg (0,20 mmol) del racemato del Ejemplo 417 según el Procedimiento 11D dio 47 mg del compuesto del título del Ejemplo 460 (Enantiómero 1) y 46 mg del compuesto del título del Ejemplo 461 (Enantiómero 2).

15 HPLC (Procedimiento 10E): Tr =6,89 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 461

(4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-metil-3-(trifluoro-metil)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]

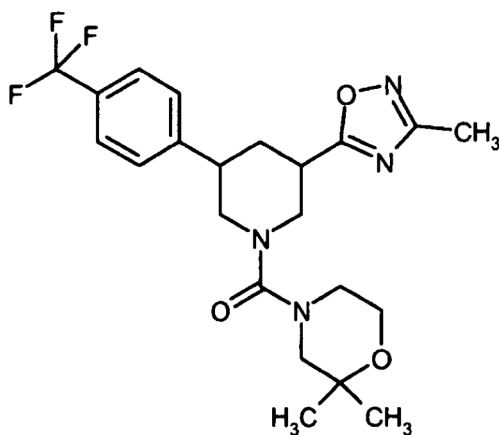


La separación enantiomérica de 100 mg (0,20 mmol) del racemato del Ejemplo 417 según el Procedimiento 11D dio 47 mg del compuesto del título del Ejemplo 460 (Enantiómero 1) y 46 mg del compuesto del título del Ejemplo 461 (Enantiómero 2).

- 5 HPLC (Procedimiento 10E): Tr =24,50 min, >99,0 % ee; CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 462

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



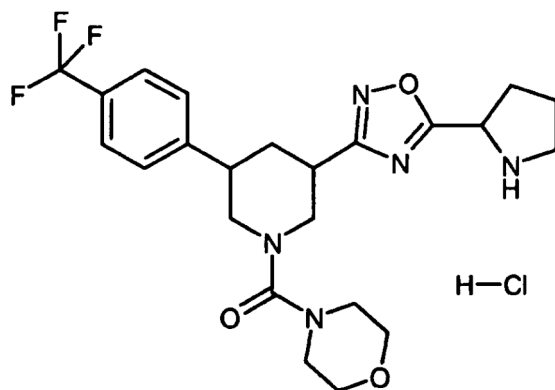
- 10 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,410 mmol, 68 % de pureza) de ácido 1-[(2,2-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico y 33,4 mg (0,451 mmol) de *N'*-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 117 mg (62 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,31 min; EM (ESIpos): m/z = 453 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,68-3,57 (m, 3H), 3,41 (tt, 1H), 3,19-3,11 (m, 2H), 3,10-2,96 (m, 5H), 2,38-2,30 (m, 4H), 2,04 (dd, 1H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 463

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

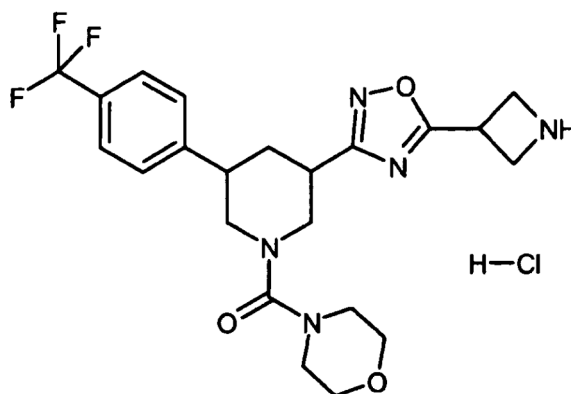


5 Se añadieron 0,36 ml (1,46 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 84 mg (0,146 mmol) del compuesto del Ejemplo 91A en 0,7 ml de dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida, se añadió diclorometano y se concentró la mezcla de nuevo. Rendimiento: 74 mg (98 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 480 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 464

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

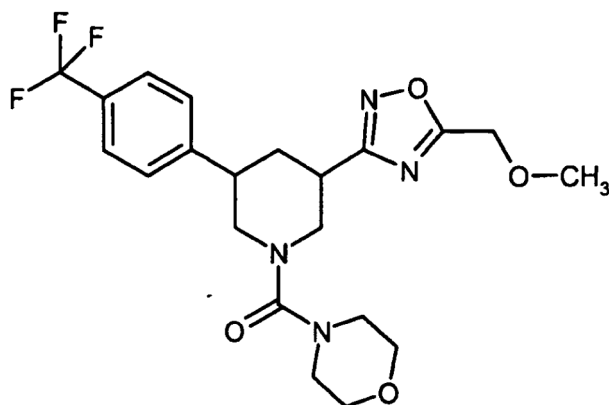


10 Se añadieron 0,30 ml (1,16 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 67 mg (0,117 mmol) del compuesto del Ejemplo 92A en 0,6 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró usando un evaporador rotatorio y se recogió una vez más en 0,6 ml de dioxano y se añadieron 0,3 ml (1,16 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró hasta sequedad a presión reducida y se secó hasta peso constante. Rendimiento: 58 mg (100 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr = 1,44 min; EM (ESIpos): m/z = 466 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 465

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



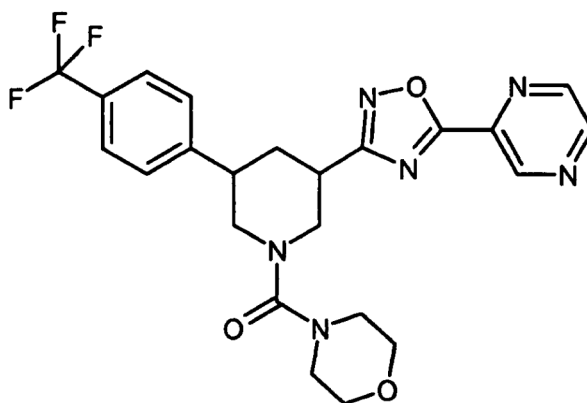
Se hicieron reaccionar 38 mg (0,425 mmol) de ácido 2-metoxietanoico y 100 mg (aproximadamente 0,212 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 16 mg (17 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,22 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,27-3,16 (m, 5H), 3,09-2,97 (m, 3H), 2,27 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H).

Ejemplo 466

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



10

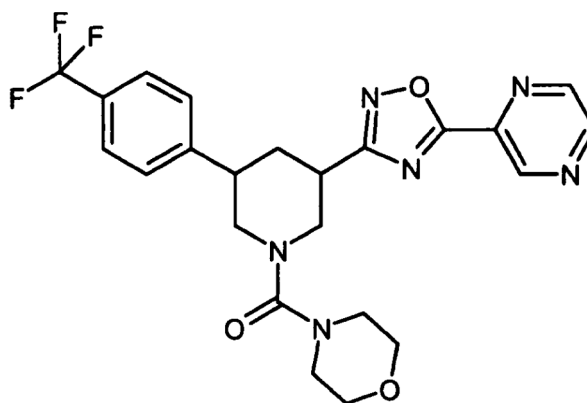
Se hicieron reaccionar 63 mg (0,509 mmol) de ácido pirazin-2-carboxílico y 200 mg (aproximadamente 0,425 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 1. La separación enantiomérica de 38 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 14D dio 10 mg del compuesto del título del Ejemplo 466 y 10 mg del compuesto del título del Ejemplo 467.

- 15 HPLC (Procedimiento 11E): Tr =5,48 min, >99 % ee; CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,32 min; EM (ESIpos): m/z = 489 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9,41 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,91 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,35 (tt, 1H), 3,24-3,19 (m, 4H), 3,14-2,99 (m, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (q, 1H).

Ejemplo 467

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



Se hicieron reaccionar 63 mg (0,509 mmol) de ácido pirazin-2-carboxílico y 200 mg (aproximadamente 0,425 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A según el Procedimiento General 1.

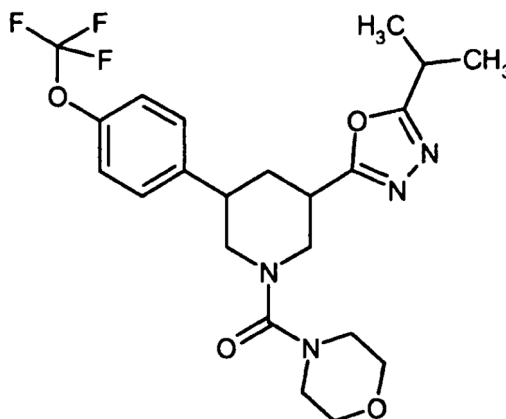
5 La separación enantiomérica de 38 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 14D dio 10 mg del compuesto del título del Ejemplo 466 y 10 mg del compuesto del título del Ejemplo 467.

HPLC (Procedimiento 11E): Tr =10,62 min, >99 % ee; CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,32 min; EM (ESIpos): m/z = 489 [M+H]⁺;

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=9,41 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,91 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,35 (tt, 1H), 3,24-3,19 (m, 4H), 3,14-2,99 (m, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (q, 1H).

Ejemplo 468

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



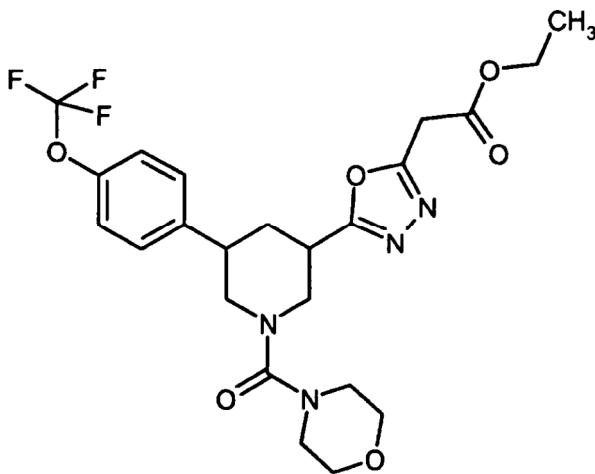
15 Se hicieron reaccionar 100 mg del compuesto del Ejemplo 44A y 28 mg (0,273 mmol) de 2-metilpropanohidrazida según el Procedimiento General 4. Rendimiento: 45 mg (39 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,34 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,98 (d ancho, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,22-3,13 (m, 5H), 3,03-2,96 (m, 3H), 2,28 (d ancho, 1H), 1,92 (q, 1H), 1,28 (d, 6H).

Ejemplo 469

20 (5-{1-(Morfolin-4-ilcarbonil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il}-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato de etilo [isómero cis racémico]



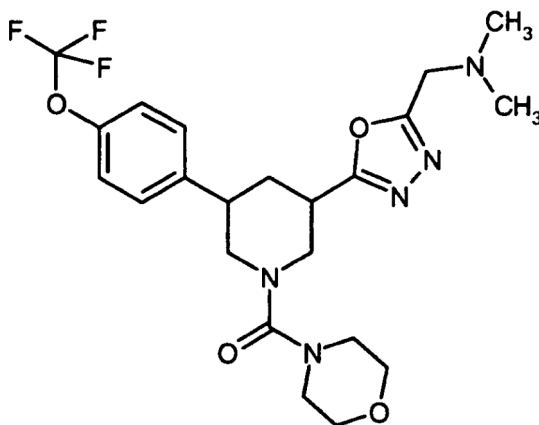
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,249 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A y 40 mg (0,273 mmol) de 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo según el Procedimiento General 4. Rendimiento: 9 mg (6 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,95 min; EM (ESIpos): m/z = 513 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 4H), 3,04-2,94 (m, 3H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,94 (q, 1H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 470

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



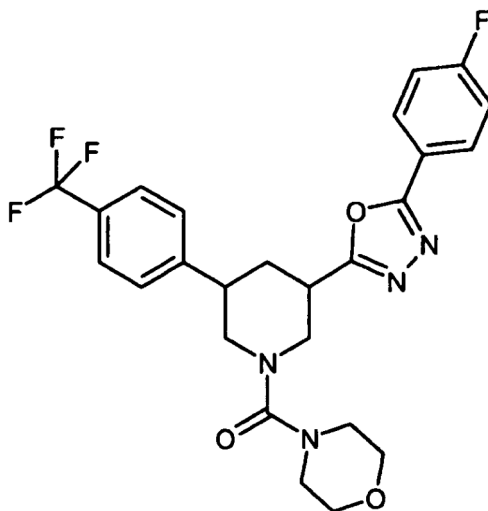
10

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,249 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A y 42 mg (0,275 mmol) de 2-(dimetilamino)acetohidrazida según el Procedimiento General 4. Rendimiento: 13 mg (11 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =0,93 min; EM (ESIpos): m/z = 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 471

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



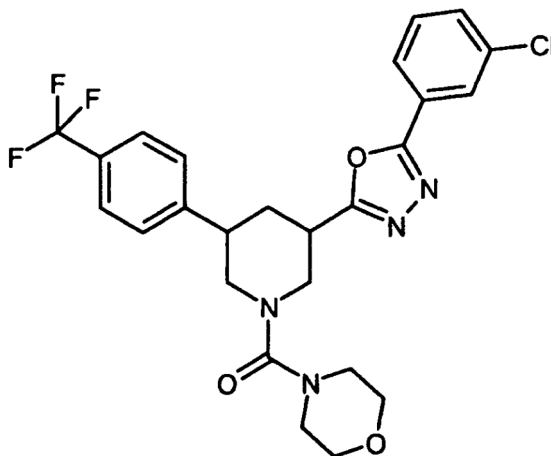
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,518 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 87 mg (0,569 mmol) de 4-fluorobencilhidrazida según el Procedimiento General 4. Rendimiento: 9 mg (3 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,34 min; EM (ESIpos): m/z = 505 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,07 (dd, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (dd, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,43 (tt, 1H), 3,24-3,19 (m, 4H), 3,12 (t, 1H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,07 (q, 1H).

Ejemplo 472

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

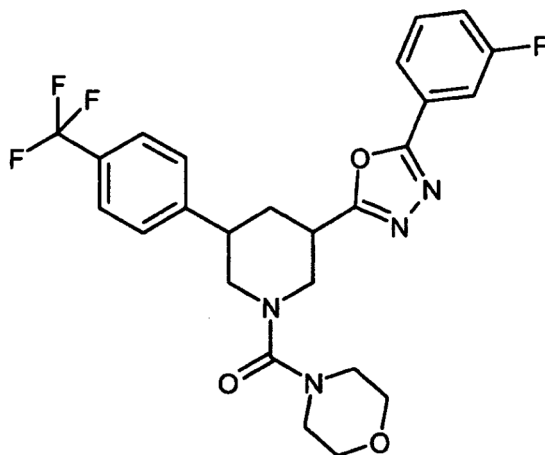


Se hicieron reaccionar 200 mg (0,518 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 97 mg (0,569 mmol) de 3-clorobencenocarbhidrazida según el Procedimiento General 4. Rendimiento: 13 mg (11 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,42 min; EM (ESIpos): m/z = 521 [M+H]⁺.

- 15 **Ejemplo 473**

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



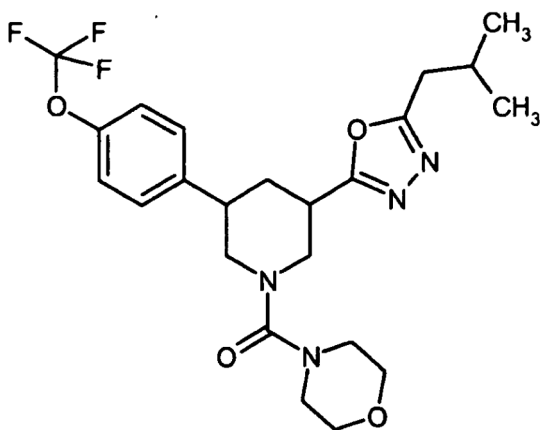
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,518 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 87 mg (0,569 mmol) de 3-fluorobencilhidrazida según el Procedimiento General 4. Rendimiento: 14 mg (5 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr =2,41 min; EM (ESIpos): m/z = 505 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (td, 1H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,62-3,56 (m, 4H), 3,44 (tt, 1H), 3,28-3,20 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,08 (q, 1H).

Ejemplo 474

- 10 {3-[5-(2-Metilpropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



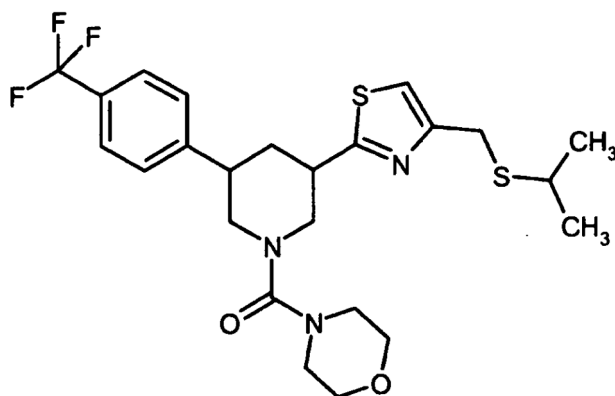
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,249 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A y 32 mg (0,273 mmol) de 3-metilbutanolhidrazida según el Procedimiento General 4. La separación diastereomérica de la mezcla de isómeros cis/trans según el Procedimiento 14C dio 44 mg del compuesto del título (isómero cis) y 12 mg del isómero trans.

- 15 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,48 min; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,21-3,18 (m, 4H), 3,03-2,96 (m, 3H), 2,71 (d, 2H), 2,28 (d ancho, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,93 (q, 1H), 0,93 (d, 6H).

Ejemplo 475

- 20 Morfolin-4-il-{3-{4-[(propan-2-ilsulfanil)metil]-1,3-tiazol-2-il}-5-[4-(trifluorometil)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



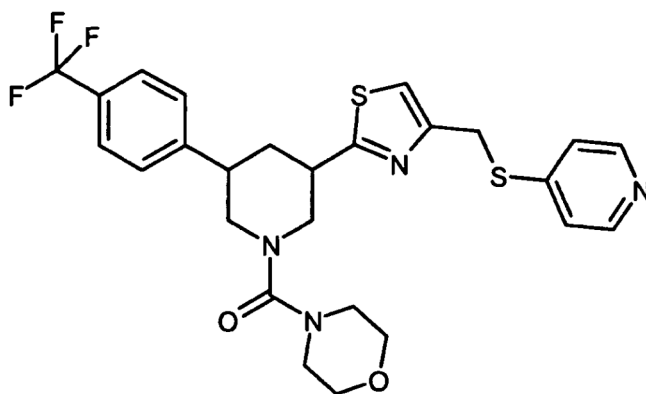
Se añadieron 115 mg (0,352 mmol) de carbonato de cesio y 34 μ l (0,352 mmol) de propano-2-tiol a una solución de 138 mg (aproximadamente 0,293 mmol) del compuesto del Ejemplo 214A en 2,6 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. Sin ningún tratamiento posterior, la mezcla se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 43 mg (28 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,48 min; EM (ESIpos): m/z = 514 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,65 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 4H), 3,08-2,89 (m, 4H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,97 (q, 1H), 1,20 (d, 6H).

Ejemplo 476

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



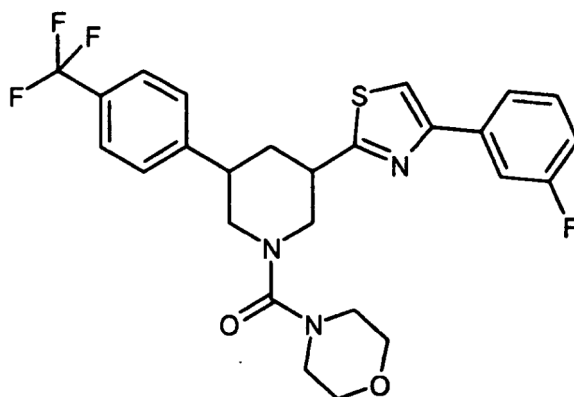
Se añadieron 114 mg (0,349 mmol) de carbonato de cesio y 39 mg (0,349 mmol) de 4-mercaptopiridina a una solución de 138 mg (0,291 mmol) del compuesto del Ejemplo 214A en 2,4 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. Sin ningún tratamiento posterior, la mezcla se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 20 mg (13 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,79 min; EM (ESIpos): m/z = 549 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,36 (dd, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,57-3,53 (m, 4H), 3,36 (tt, 1H), 3,21-3,16 (m, 4H), 3,06-2,95 (m, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,97 (q, 1H).

Ejemplo 477

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



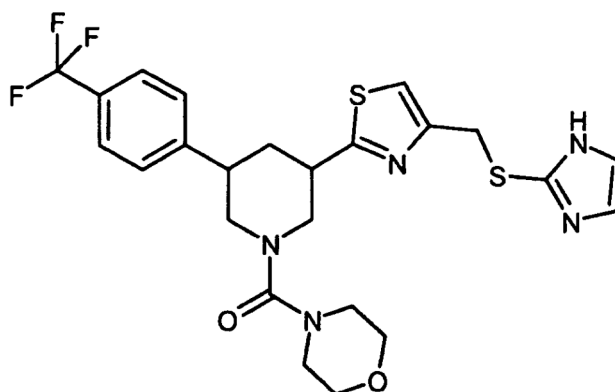
Se hicieron reaccionar 250 mg (aproximadamente 0,211 mmol) del compuesto del Ejemplo 53A y 154 mg (0,710 mmol) de 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona según el Procedimiento General 3. Rendimiento: 88 mg (29 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,58 min; EM (ESIpos): m/z = 520 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,18 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,18 (td, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,61-3,56 (m, 4H), 3,44 (tt, 1H), 3,23-3,19 (m, 4H), 3,11-3,03 (m, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (q, 1H).

Ejemplo 478

- 10 {3-[4-[(1H-Imidazol-2-ilsulfanil)metil]-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



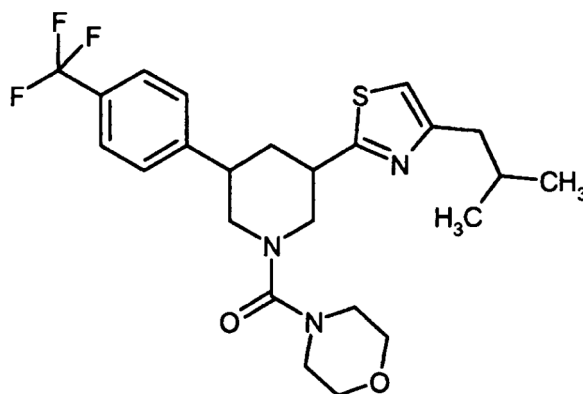
- 15 Se añadieron 115 mg (0,352 mmol) de carbonato de cesio y 42 µl (0,442 mmol) de 1-*H*-imidazol-2-tiol a una solución de 139 mg (0,293 mmol) del compuesto del Ejemplo 214A en 2,4 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. La separación diastereomérica de 123 mg de la mezcla de isómeros cis/trans según el Procedimiento 13C dio 40 mg del compuesto del título (isómero cis) y 21 mg del isómero trans.

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 538 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (s ancho, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,93 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,57-3,54 (m, 4H), 3,21-3,18 (m, 4H), 3,08-2,91 (m, 3H), 2,28 (d ancho, 1H), 1,93 (q, 1H).

Ejemplo 479

- 20 {3-[4-(2-Metilpropil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



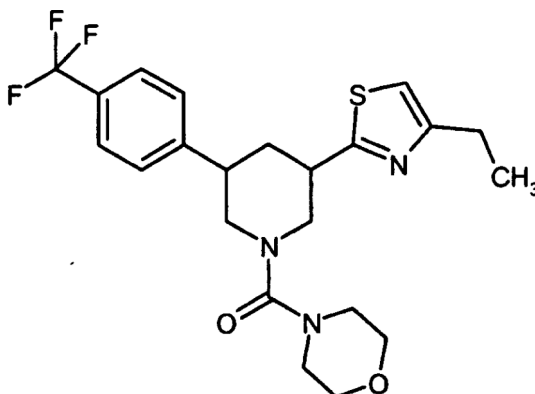
Se hicieron reaccionar 150 mg (aproximadamente 0,315 mmol) del compuesto del Ejemplo 53A y 76 mg (0,426 mmol) de 1-bromo-4-metilpentan-2-ona (J. Org. Chem., 19, 2005, 4141-4153) según el Procedimiento General 3. Rendimiento: 68 mg (40 % del teórico).

5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,52 min; EM (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,22-3,17 (m, 4H), 3,05-2,94 (m, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 2,06-1,87 (m, 2H), 0,88 (6H).

Ejemplo 480

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



10

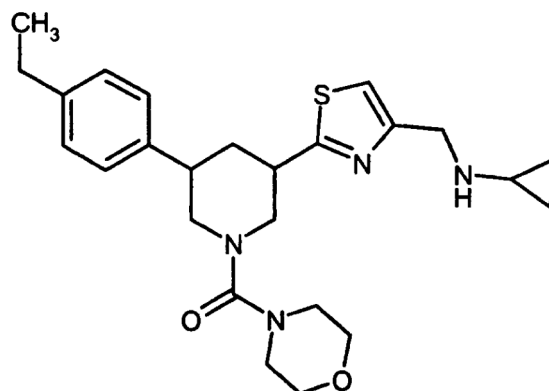
Se hicieron reaccionar 220 mg (aproximadamente 0,384 mmol) del compuesto del Ejemplo 53A y 70 mg (0,460 mmol) de 1-bromobutan-2-ona según el Procedimiento General 3. Rendimiento: 63 mg (36 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 454 [M+H]⁺;

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,21-3,17 (m, 4H), 3,12-2,95 (m, 4H), 2,70 (q, 2H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,97 (q, 1H), 1,21 (t, 3H).

Ejemplo 481

[3-{4-[(Ciclopropilamino)metil]-1,3-tiazol-2-il}-5-(4-etilfenil)piperidin-1-il](morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



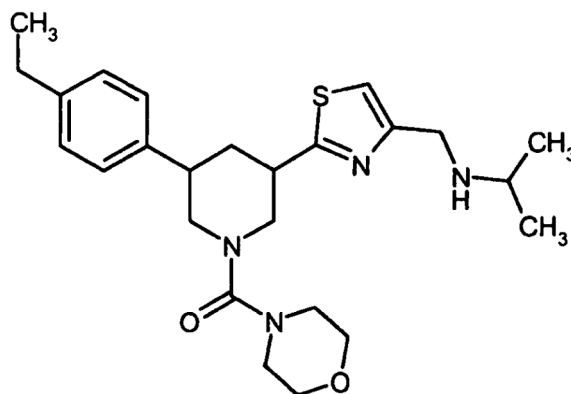
Se añadieron 24 mg (0,411 mmol) de ciclopropilamina y 70 mg (0,685 mmol) de trietilamina a una solución de 119 mg (0,274 mmol) del compuesto del Ejemplo 141A en 2 ml de N-metilpirrolidona. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La separación diastereomérica de 13 mg de la mezcla de isómeros cis/trans según el Procedimiento 15C dio 5 mg del compuesto del epígrafe.

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =1,51 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,74 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,36 (s ancho, 2H), 4,02 (d ancho, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,58-3,53 (m, 4H), 3,40 (tt, 1H), 3,23-3,18 (m, 4H), 3,02-2,87 (m, 3H), 2,74 (s ancho, 1H), 2,57 (q, 2H), 2,28 (d ancho, 1H), 1,95 (q, 1H), 1,16 (t, 3H), 0,80-0,72 (m, 4H).

Ejemplo 482

[3-(4-Etilfenil)-5-{4-[(propan-2-ilamino)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il](morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



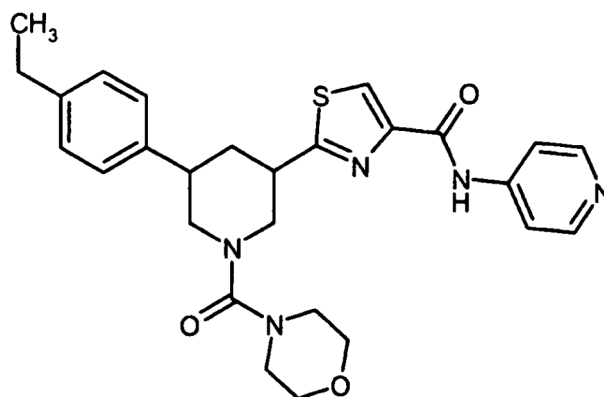
Se añadieron 24 mg (0,411 mmol) de isopropilamina y 70 mg (0,685 mmol) de trietilamina a una solución de 119 mg (0,274 mmol) del compuesto del Ejemplo 141A en 2 ml de N-metilpirrolidona. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche y, sin ningún tratamiento posterior, se purificó por HPLC preparativa HPLC. Rendimiento: 10 mg (8 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,27 min; EM (ESIpos): m/z = 457 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,30 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,59-3,52 (m, 4H), 3,22-3,13 (m, 4H), 2,97-2,85 (m, 3H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,57 (q, 2H), 2,25 (d, 1H), 1,92 (q, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,00 (d, 6H).

Ejemplo 483

2-[5-(4-Etilfenil)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-3-il]-N-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida [isómero cis racémico]



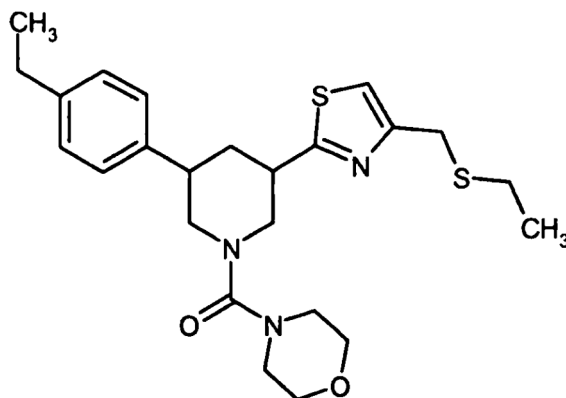
Se añadieron 145 mg (0,279 mmol) de PYBOP y 169 mg (1,304 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una mezcla de 80 mg (0,186 mmol) del compuesto del Ejemplo 143A en 0,5 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron entonces 21 mg (0,223 mmol) de 4-aminopiridina, y se continuó durante la noche la agitación de la mezcla a TA. Para el tratamiento, se evaporó el disolvente y el residuo se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La separación diastereomérica de la mezcla de isómeros *cis/trans* según el Procedimiento 12C dio 14 mg del compuesto del título (isómero *cis*) y 23 mg del isómero *trans*.

10 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,42 min; EM (ESIpos): $m/z = 506 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ =10,45 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,59-3,55 (m, 4H), 3,48 (tt, 1H), 3,22-3,16 (m, 4H), 3,06 (t, 1H), 3,00 (t, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,58 (q, 2H), 2,36 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 484

15 [3-(4-Etilfenil)-5-{4-[(etilsulfanil)metil]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il](morfolin-4-il)metanona [isómero *cis* racémico]



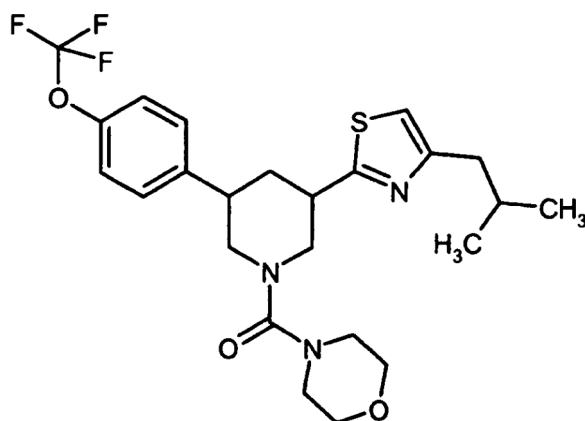
Se añadieron 73 mg (0,221 mmol) de carbonato de cesio y 36 μ l (0,442 mmol) de etanotiol a una solución de 100 mg (aproximadamente 0,184 mmol) del compuesto del Ejemplo 141A en 1,5 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. Sin ningún tratamiento posterior, la mezcla se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 40 mg (47 % del teórico).

20 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,71 min; EM (ESIpos): $m/z = 460 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ =7,38 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,98 (d ancho, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,20-3,15 (m, 4H), 2,97-2,84 (m, 3H), 2,57 (q, 2H), 2,26 (d ancho, 1H), 1,91 (q, 1H), 1,17 (t, 3H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 485

25 {3-[4-(2-Metilpropil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero *cis* racémico]



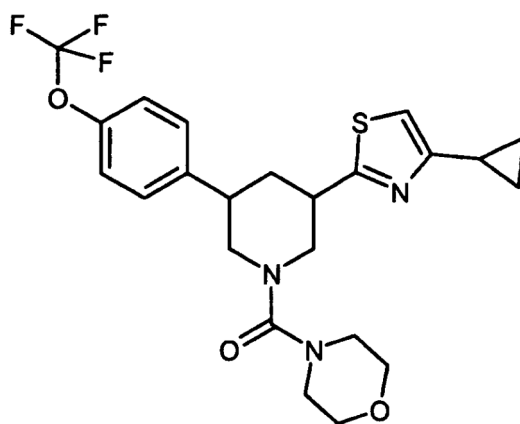
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,182 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A y 49 mg (0,273 mmol) de 1-bromo-4-metilpentan-2-ona (J. Org. Chem., 19, 2005, 4141-4153) según el Procedimiento General 3. Rendimiento: 50 mg (55 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,92 min; EM (ESIpos): m/z = 498 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,48 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,20-3,16 (m, 4H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,29 (d ancho, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 0,88 (d, 6H).

Ejemplo 486

{3-(4-Ciclopropil-1,3-tiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



10

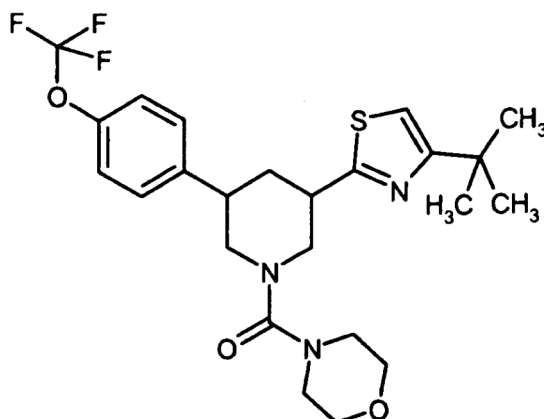
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,182 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A y 44 mg (0,273 mmol) de 2-bromo-1-ciclopropilmetanona (Tetrahedron, 43, 20 1987, 4609-4619) según el Procedimiento General 3. Rendimiento: 49 mg (56 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,73 min; EM (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,28 (tt, 1H), 3,20-3,16 (m, 4H), 2,99-2,89 (m, 3H), 2,26 (d ancho, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,90 (q, 1H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,79-0,76 (m, 2H).

Ejemplo 487

{3-(4-terc-Butil-1,3-tiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)-metanona [isómero cis racémico]



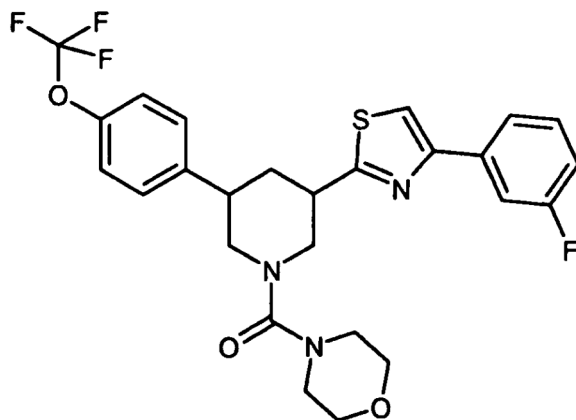
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,182 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A y 49 mg (0,273 mmol) de 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona según el Procedimiento General 3. Rendimiento: 56 mg (59 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =3,0 min; EM (ESIpos): m/z = 498 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,20-3,18 (m, 4H), 3,01-2,91 (m, 3H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,91 (q, 1H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 488

{3-[4-(3-Fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



10

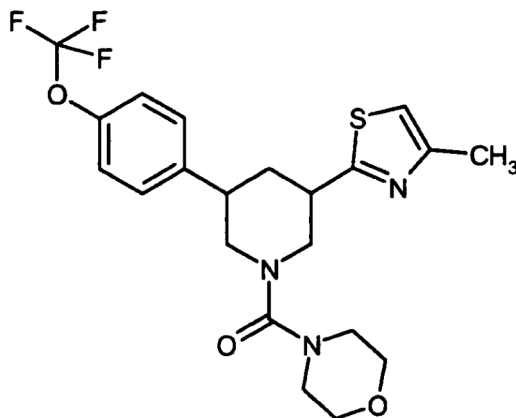
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,211 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A y 55 mg (0,253 mmol) de 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etanona según el Procedimiento General 3. Rendimiento: 78 mg (69 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,57 min; EM (ESIpos): m/z = 536 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,17 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,35-7,33 (d, 2H), 7,17 (td, 1H), 4,06 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,43 (tt, 1H), 3,23-3,20 (m, 4H), 3,08-3,00 (m 3H), 2,36 (d ancho, 1H), 2,03 (q, 1H).

Ejemplo 489

{3-(4-Metil-1,3-tiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)-metanona [isómero cis racémico]



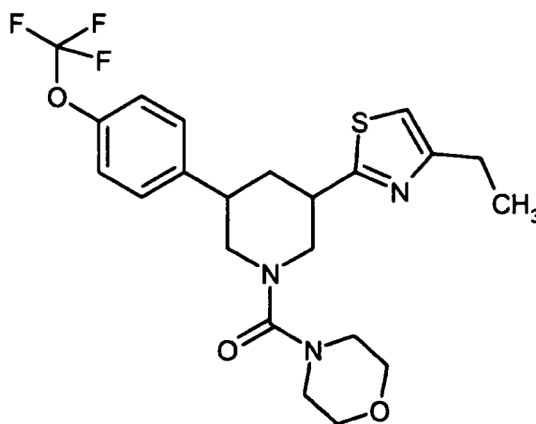
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,182 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A y 25 mg (0,273 mmol) de 1-cloropropan-2-ona según el Procedimiento General 3. Rendimiento: 40 mg (44 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =2,48 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,20-3,16 (m, 4H), 2,99-2,93 (m 3H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (d ancho, 1H), 1,95 (q, 1H).

Ejemplo 490

{3-(4-Etil-1,3-tiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(morfolin-4-il)-metanona [isómero cis racémico]



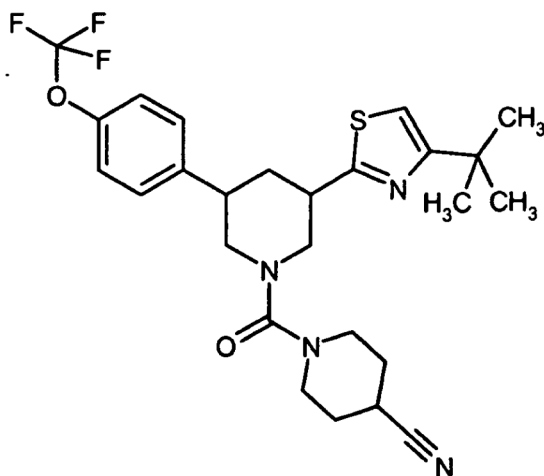
- 10 Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,211 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A y 38 mg (0,253 mmol) de 1-bromobutan-2-ona según el Procedimiento General 3. Rendimiento: 49 mg (47 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,42 min; EM (ESIpos): m/z = 470 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,48 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,63 (d ancho, 1H), 3,57-3,53 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 4H), 2,99-2,93 (m, 3H), 2,70 (q, 2H), 2,27 (d ancho, 1H), 1,93 (q, 1H), 1,21 (t, 3H).

Ejemplo 491

1-({3-(4-terc-Butil-1,3-tiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



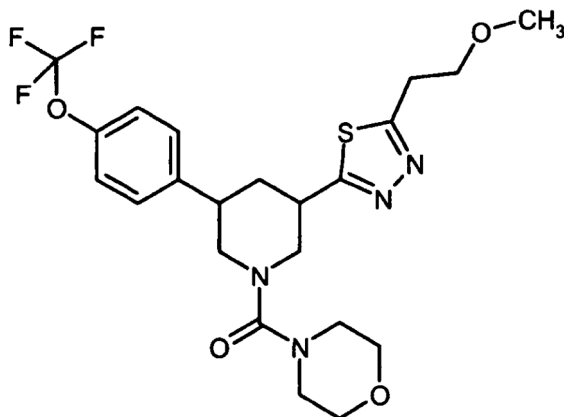
Se hicieron reaccionar 200 mg (aproximadamente 0,204 mmol) del compuesto del Ejemplo 117A y 55 mg (0,300 mmol) de 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona según el Procedimiento General 3. Rendimiento: 43 mg (40 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,64 min; EM (ESIpos): m/z = 521 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,09-2,87 (m, 5H), 2,71 (s, 1H), 2,33 (d ancho, 1H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 492

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



10

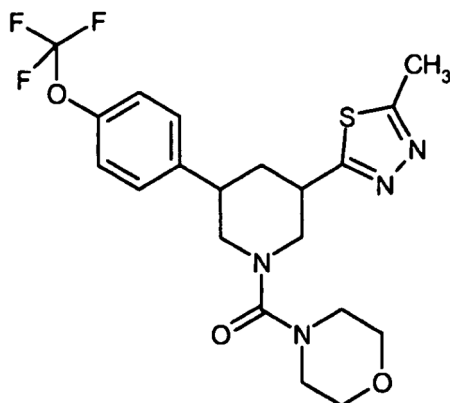
Se hicieron reaccionar 93 mg (0,185 mmol) del compuesto del Ejemplo 120A y 150 mg (0,371 mmol) de reactivo de Lawesson según el Procedimiento General 9. Rendimiento: 9 mg (10 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 501 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,97 (d ancho, 1H); 3,66-3,47 (m, 8H), 3,27 (s, 3H), 3,20-3,18 8 (m, 4H), 3,08-2,99 (m, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,98 (q, 1H).

Ejemplo 493

{3-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-(morfolin-4-il)metanona [isómero cis racémico]



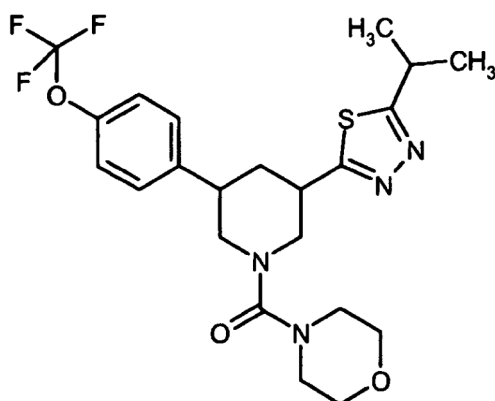
Se hicieron reaccionar 106 mg (0,231 mmol) del compuesto del Ejemplo 121A y 187 mg (0,462 mmol) de Reactivo de Lawesson según el Procedimiento General 9. Rendimiento: 10 mg (10 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 457 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,97 (d ancho, 1H); 3,67-3,45 (m, 6H), 3,20-3,18 (m, 4H), 3,09-2,96 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,28 (d ancho, 1H), 1,97 (q, 1H).

Ejemplo 494

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



10

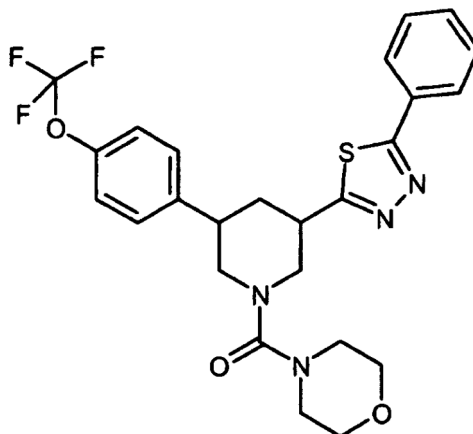
Se hicieron reaccionar 79 mg (0,155 mmol) del compuesto del Ejemplo 122A y 126 mg (0,310 mmol) de Reactivo de Lawesson según el Procedimiento General 9. Rendimiento: 17 mg (22 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,32 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,98 (d ancho, 1H); 3,64 (d, 2H), 3,58-3,54 (m, 3H), 3,50 (tt, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 4H), 3,07-2,95 (m, 3H), 2,30 (d, 1H), 1,98 (q, 1H), 1,34 (d, 6H).

Ejemplo 495

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



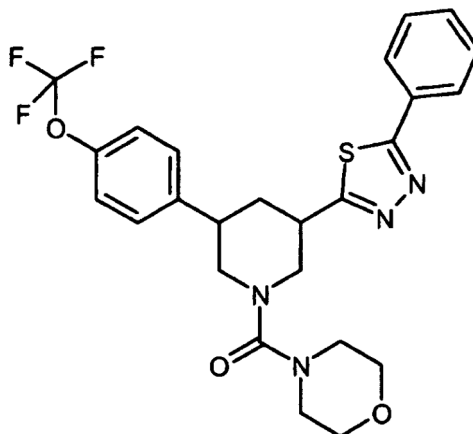
Se hicieron reaccionar 132 mg (0,239 mmol) del compuesto del Ejemplo 123A y 193 mg (0,478 mmol) de Reactivo de Lawesson según el Procedimiento General 9. Rendimiento: 40 mg (32 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,40 min; EM (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,95 (dd, 2H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,75-3,57 (m, 6H), 3,23-3,20 (m, 4H), 3,13 (t, 1H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,06 (q, 1H).

Ejemplo 496

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



10

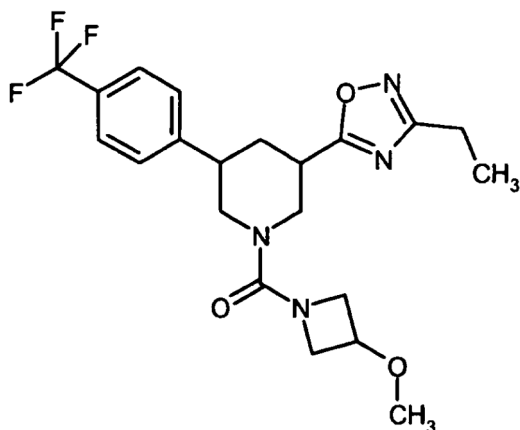
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,647 mmol) de ácido 1-[(3-metoxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 103A) y 72,7 mg (0,712 mmol) de N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 207 mg (69 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 453 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,20-4,05 (m, 4H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,36-3,27 (oscurecido, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,10-2,93 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,31 (d ancho, 1H), 2,03 (dd, 1H), 1,26 (d, 6H).

Ejemplo 497

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



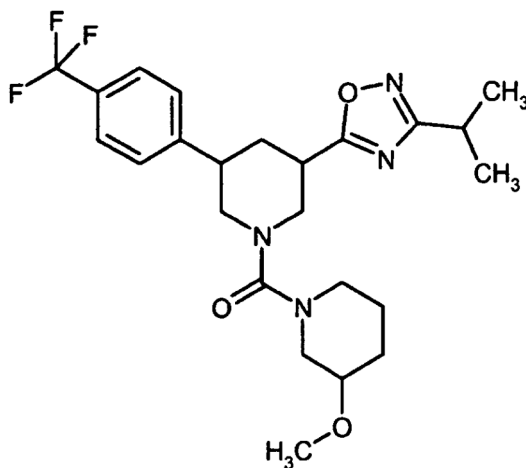
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,647 mmol) de ácido 1-[(3-metoxiazetidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 103A) y 88,7 mg (0,712 mmol) de clorhidrato de *N'*-hidroxipropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 151 mg (52 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 439 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,20-4,05 (m, 4H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,37-3,28 (oscurecido, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,08-2,94 (m, 3H), 2,71 (q, 2H), 2,32 (d ancho, 1H), 2,03 (dd, 1H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 498

- 10 3-Metoxipiperidin-1-il}{3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-il}metanona [mezcla de diastereómeros]



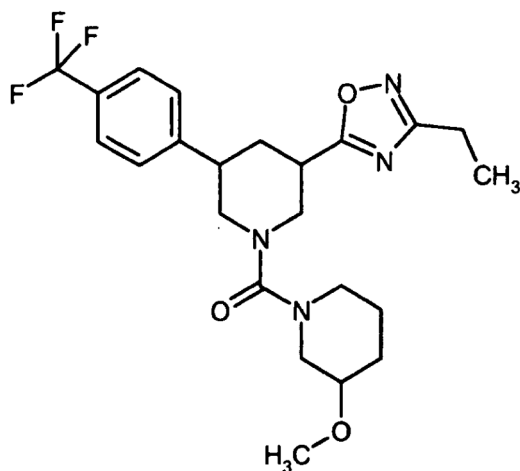
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,434 mmol, 72 % de pureza) de ácido 1-[(3-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 207A) y 48,8 mg (0,712 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 120 mg (57 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,44 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,52-3,32 (m, 2H), 3,27-3,17 (m, 5H), 3,12-2,91 (m, 6H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,01 (dd, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,51-1,30 (m, 2H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 499

- 20 {3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(3-metoxi-piperidin-1-il)metanona [mezcla de diastereómeros]



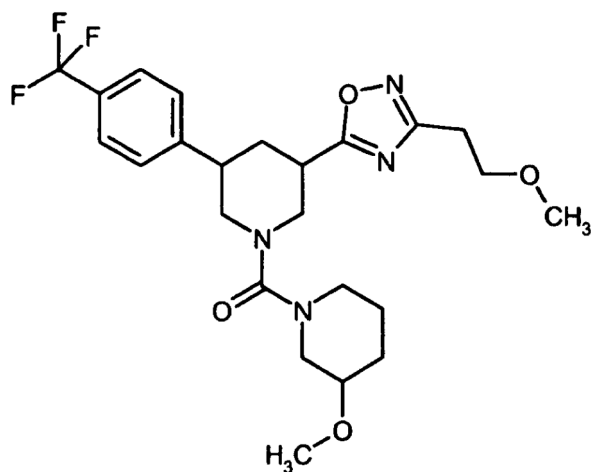
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,434 mmol, 72 % de pureza) de ácido 1-[(3-metoxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 207A) y 59,5 mg (0,712 mmol) de clorhidrato de *N'*-hidroxipropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 93,9 mg (46 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,44 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,52-3,30 (m, 3H), 3,27-3,18 (m, 5H), 3,11-2,91 (m, 5H), 2,71 (q, 2H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,50-1,32 (m, 1H), 1,22 (t, 6H).

Ejemplo 500

- 10 {3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}(3-metoxipiperidin-1-il)metanona [mezcla de diastereómeros]



- 15 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,434 mmol, 72 % de pureza) de ácido 1-[(3-metoxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 207A) y 75,3 mg (0,478 mmol, 75 % de pureza) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 105 mg (48 % del teórico).

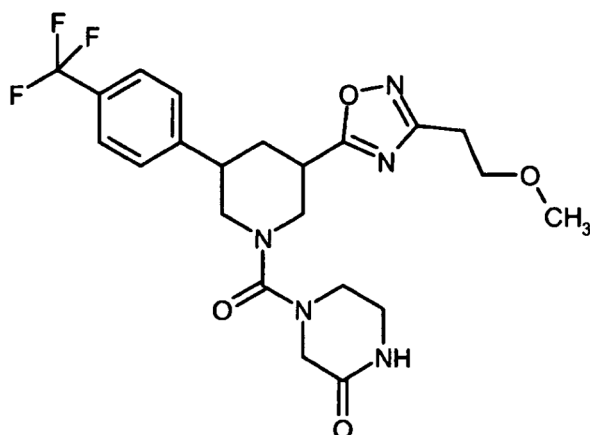
CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,30 min; EM (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,53-3,35 (m, 2H), 3,27-3,17 (m, 8H), 3,12-2,95 (m, 5H), 2,93 (t, 2H), 2,35 (d ancho, 1H), 2,01 (dd, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,51-1,30 (m, 2H).

- 20 Ejemplo 501

4-({3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonyl)piperazin-2-ona [isómero cis]

racémico]



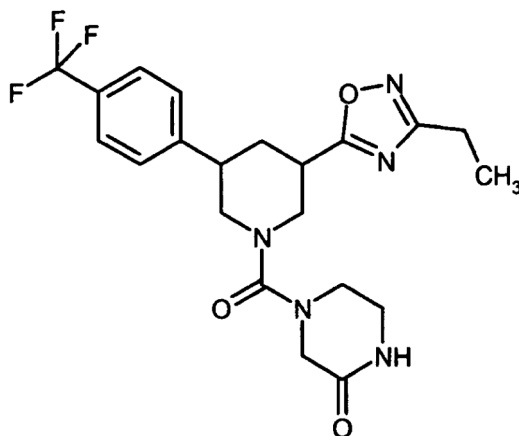
- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,626 mmol) de ácido 1-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 206A) y 108 mg (0,689 mmol, 75 % de pureza) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 72,0 mg (23 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =1,68 min; EM (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,98 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,71-3,60 (m, 3H), 3,49-3,38 (m, 3H), 3,26-3,18 (m, 5H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,02 (dd, 1H).

Ejemplo 502

- 10 4-({3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-piperazin-2-ona [isómero cis racémico]



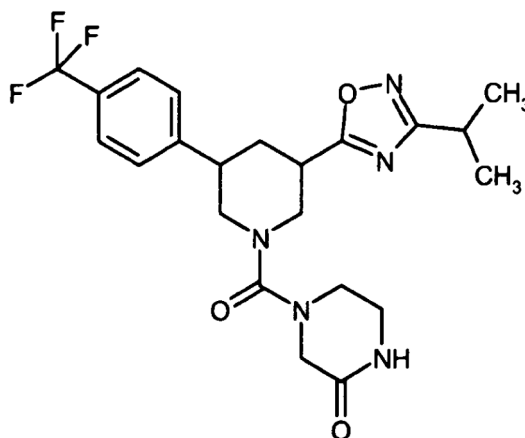
Se hicieron reaccionar 250 mg (0,626 mmol) de ácido 1-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 206A) y 85,8 mg (0,689 mmol) de clorhidrato de 1-hidroxi-propanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 127 mg (44 % del teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,14 min; EM (ESIpos): m/z = 452 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,97 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,65 (d ancho, 1H), 3,48-3,38 (m, 3H), 3,24-3,17 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,71 (q, 2H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,02 (dd, 1H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 503

4-({3-[3-(Propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperazin-2-ona [isómero cis racémico]



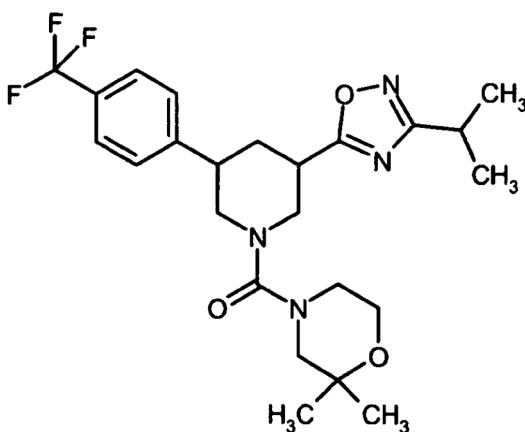
- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,626 mmol) de ácido 1-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 206A) y 70,3 mg (0,689 mmol) de 1-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 190 mg (62 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 466 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,97 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (d ancho, 1H), 3,47-3,35 (m, 3H), 3,24-3,17 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 4H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,02 (dd, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 504

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



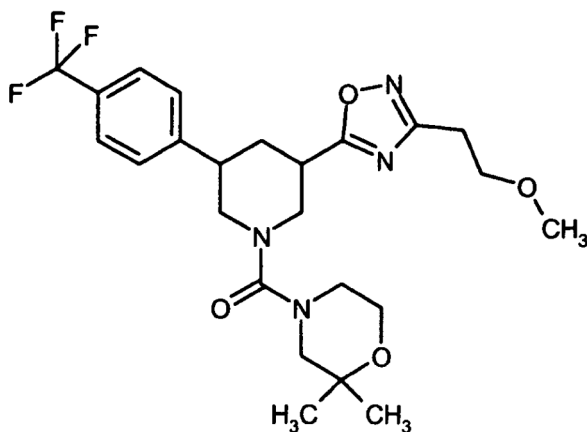
- 15 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,410 mmol, 68 % de pureza) de ácido 1-[(2,2-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 208A) y 46,1 mg (0,451 mmol) de N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 118 mg (59 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,44 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,66-3,57 (m, 3H), 3,41 (tt, 1H), 3,18-3,12 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 6H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,04 (dd, 1H), 1,25 (d, 6H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 505

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



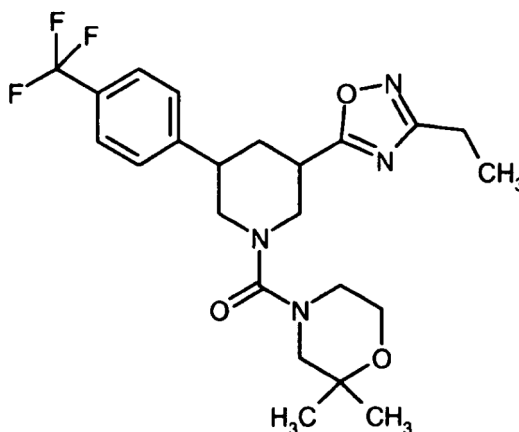
- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,410 mmol, 68 % de pureza) de ácido 1-[(2,2-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 208A) y 71,1 mg (0,451 mmol, 75 % de pureza) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 103 mg (50 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,31 min; EM (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,65-3,57 (m, 3H), 3,43 (tt, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 5H), 2,93 (t, 2H), 2,35 (d ancho, 1H), 2,04 (dd, 1H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 506

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



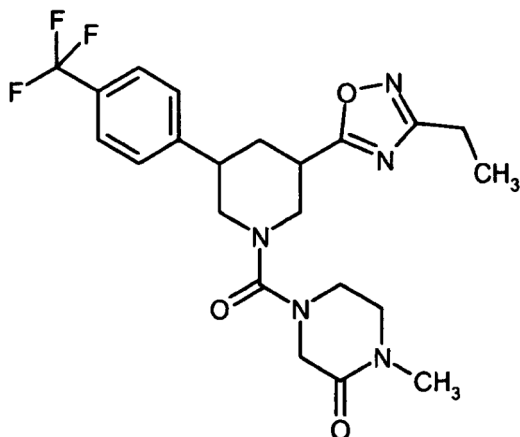
- 15 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,410 mmol, 68 % de pureza) de ácido 1-[(2,2-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 208A) y 56,2 mg (0,451 mmol) de clorhidrato de *N'*-hidroxipropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 80,6 mg (42 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr = 1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,68-3,57 (m, 3H), 3,41 (tt, 1H), 3,19-3,12 (m, 2H), 3,10-2,96 (m, 5H), 2,71 (q, 2H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,04 (dd, 1H), 1,22 (t, 3H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 507

4-({3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-1-metilpiperazin-2-ona [isómero cis racémico]



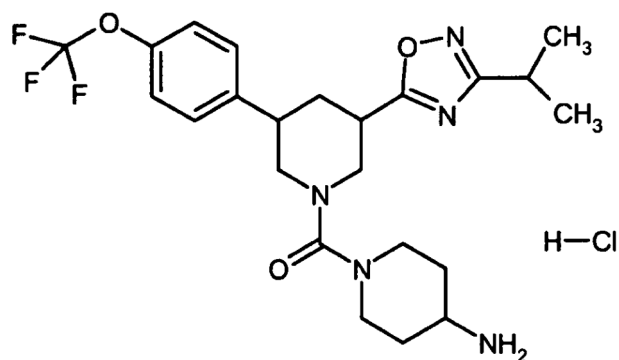
- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (0,605 mmol) de ácido 1-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 209A) y 82,9 mg (0,665 mmol) de clorhidrato de *N'*-hidroxipropanimidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 110 mg (39 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,05 min; EM (ESIpos): m/z = 466 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,01 (d ancho, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,65 (d ancho, 1H), 3,50-3,37 (m, 3H), 3,14-3,03 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,71 (q, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 508

Clorhidrato de (4-aminopiperidin-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



- 15 Se añadieron 0,31 ml (1,27 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 50 mg (0,087 mmol) del compuesto del Ejemplo 210 A en 1,13 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró entonces hasta sequedad a presión reducida y se secó hasta peso constante. Rendimiento: 18 mg (36 % del teórico).

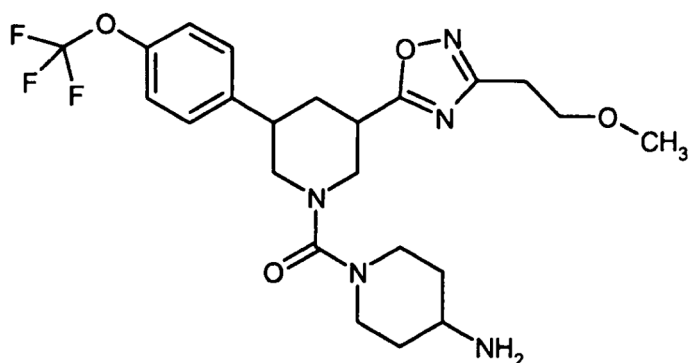
CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,10 min; EM (ESIpos): m/z = 482 [M+H-HCl]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,94 (s ancho, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,55 (d, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 3,10-2,94 (m, 4H), 2,84 (dd, 2H), 2,31 (d, 1H), 1,98 (dd, 1H), 1,88 (d ancho, 2H), 1,43 (dd, 2H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 509

(4-Aminopiperidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona

[isómero cis racémico]



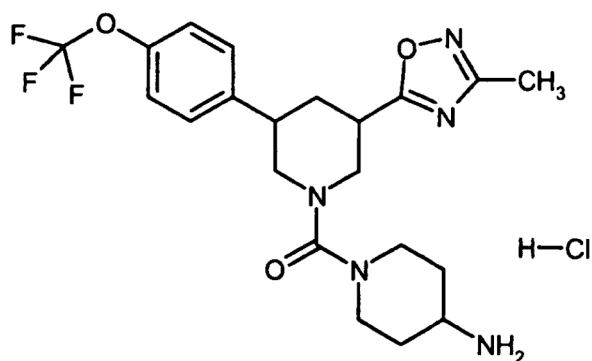
Se añadieron 0,255 ml (1,022 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 50 mg (0,082 mmol) del compuesto del Ejemplo 211A en 0,4 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró entonces hasta sequedad a presión reducida y se secó hasta peso constante. Rendimiento: 43 mg (97 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,85 min; EM (ESIpos): m/z = 499 [M+H-HCl]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,95 (s ancho, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,65-3,64 (m, 4H), 3,55 (d, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,13 (s ancho, 1H), 3,07-2,92 (m, 5H), 2,84 (dd, 2H), 2,33 (d ancho, 1H), 1,98 (dd, 1H), 1,88 (d ancho, 2H), 1,43 (dd, 2H).

Ejemplo 510

Clorhidrato de (4-aminopiperidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



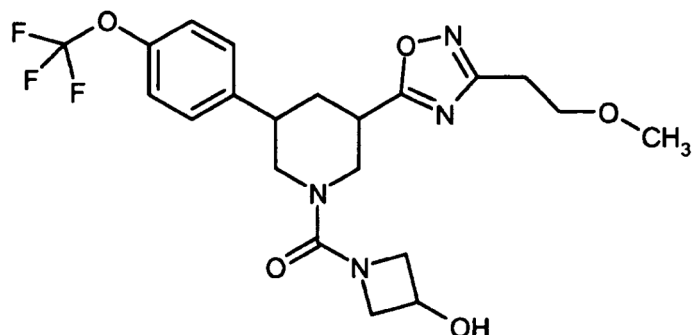
Se añadieron 0,365 ml (1,463 mmol) de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 70 mg (0,126 mmol) del compuesto del Ejemplo 212A en 0,6 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró entonces hasta sequedad a presión reducida y se secó hasta peso constante. Rendimiento: 60 mg (97 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 0,83 min; EM (ESIpos): m/z = 454 [M+H-HCl]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,86 (s ancho, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,64 (d, 2H), 3,56 (d, 1H), 3,18 (s ancho, 1H), 3,09-2,97 (m, 3H), 2,84 (dd, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (d, 1H), 1,98 (dd, 1H), 1,87 (d ancho, 2H), 1,42 (dd, 2H).

Ejemplo 511

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



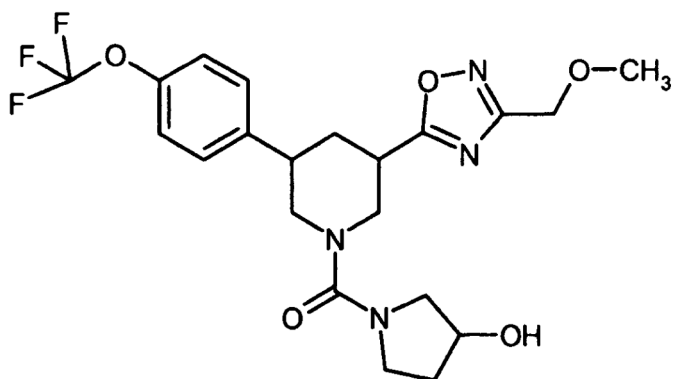
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,324 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A y 77 mg (0,649 mmol) de 1-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 23 mg (15 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 5B): Tr =2,06 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,16 (d ancho, 1H), 4,09 (dd, 2H), 3,75-3,66 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,04-2,89 (m, 5H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,99 (dd, 1H).

Ejemplo 512

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [mezcla de diastereómeros]



10

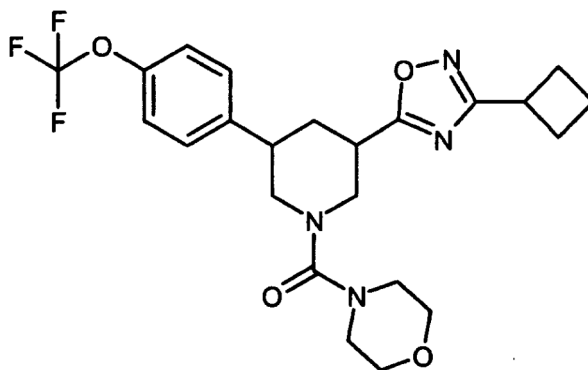
Se hicieron reaccionar 200 mg (0,497 mmol) del compuesto del Ejemplo 112A y 77 mg (0,746 mmol) de N'-hidroxi-2-metoxietanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 55 mg (24 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,14 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,86 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,51-3,44 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,11 (d, 1H), 3,05-2,84 (m, 3H), 2,34 (d ancho, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H).

Ejemplo 513

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



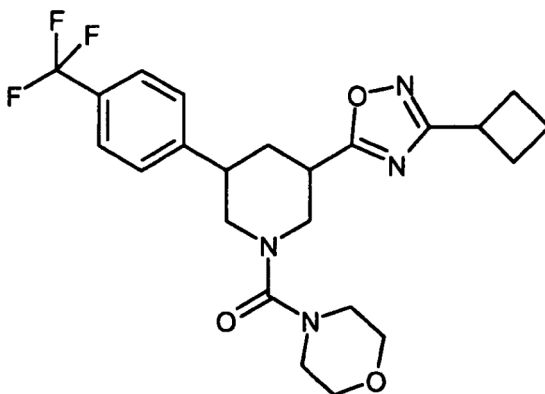
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,373 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A y 85 mg (0,746 mmol) de *N'*-hidroxiciclobutanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 58 mg (48 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,42 min; EM (ESIpos): m/z = 481 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,41 (tt, 1H), 3,23-3,16 (m, 4H), 3,08-2,97 (m, 3H), 2,37-2,20 (m, 5H), 2,11-1,88 (m, 3H).

Ejemplo 514

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



10

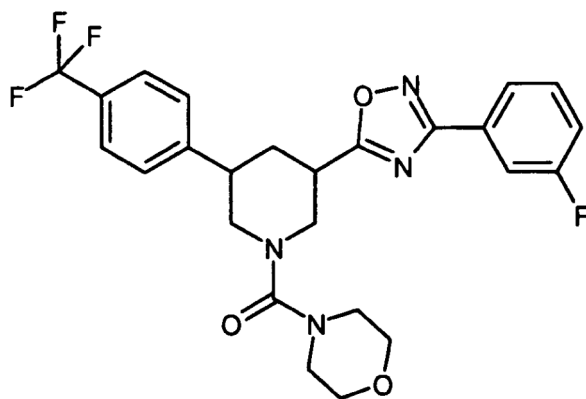
Se hicieron reaccionar 150 mg (0,388 mmol) del compuesto del Ejemplo 81A y 88 mg (0,776 mmol) de *N'*-hidroxiciclobutanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 124 mg (65 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 465 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 3,99 (d ancho, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 4H), 3,40 (tt, 1H), 3,23-3,17 (m, 4H), 3,10-2,99 (m, 3H), 2,37-2,23 (m, 5H), 2,09-1,92 (m, 3H).

Ejemplo 515

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



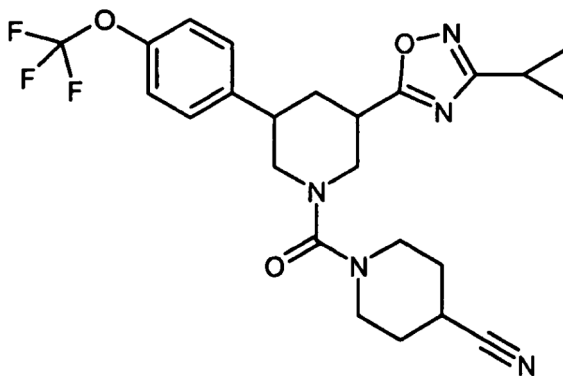
Se hicieron reaccionar 250 mg (aproximadamente 0,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 89 mg (0,58 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 26 mg (10 % del teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 1B): Tr =2,81 min; EM (ESIpos): m/z = 505 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,87 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (td, 1H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,60-3,50 (m, 5H), 3,25-3,20 (m, 4H), 3,16 (t, 1H), 3,10-3,06 (m, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,10 (q, 1H).

Ejemplo 516

- 10 1-({3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



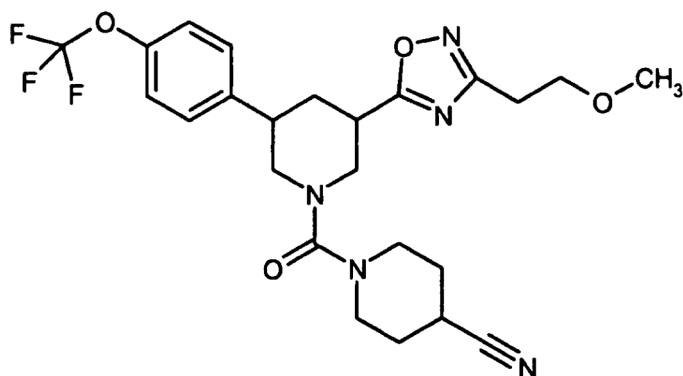
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,153 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A y 30 mg (0,306 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 312 mg (41 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,29 min; EM (ESIpos): m/z = 490 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 3,92 (d ancho, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,39-3,33 (m, 3H), 3,10-2,91 (m, 6H), 2,27 (d ancho, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,92 (dd, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

- 20 **Ejemplo 517**

1-({3-[3-(2-Metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



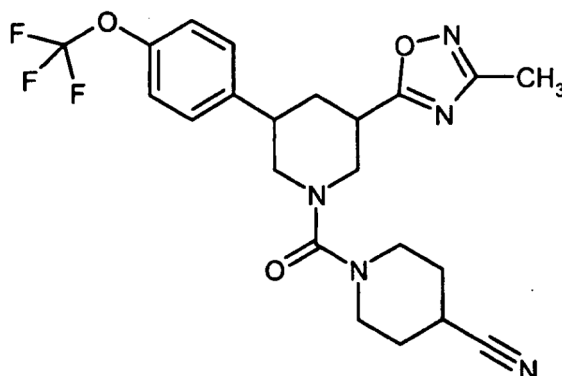
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,153 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A y 36 mg (0,306 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 14 mg (18 % del teórico)

- 5 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,11 min; EM (ESIpos): $m/z = 508 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ =7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,57 (d, 1H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,10-2,96 (m, 6H), 2,95 (t, 2H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,96 (dd, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 518

- 10 1-({3-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



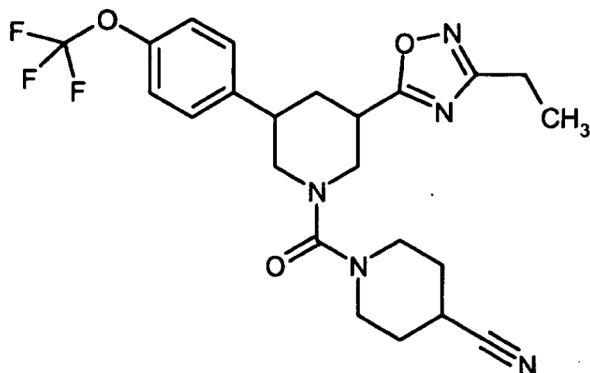
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,153 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A y 22 mg (0,306 mmol) de *N'*-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 12 mg (17 % del teórico)

- 15 CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,11 min; EM (ESIpos): $m/z = 464 [M+H]^+$;

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ =7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,41-3,35 (m, 3H), 3,10-2,91 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 519

- 20 1-({3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



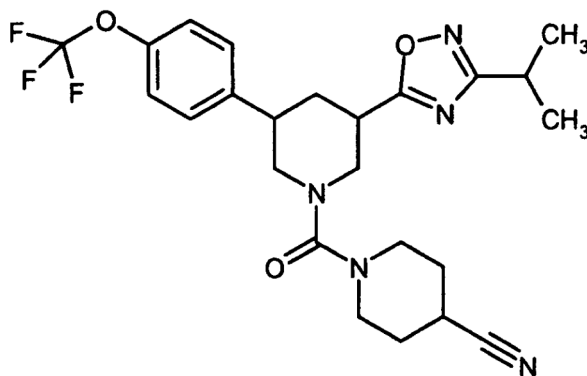
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,153 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A y 27 mg (0,306 mmol) de *N'*-hidroxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 7 mg (10 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,24 min; EM (ESIpos): m/z = 478 [M+H]⁺;

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,39-3,34 (m, 3H), 3,10-2,93 (m, 6H), 2,71 (q, 2H), 2,30 (d ancho, 1H), 1,96 (q, 1H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H); 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 520

1-({3-[3-(Propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis racémico]



10

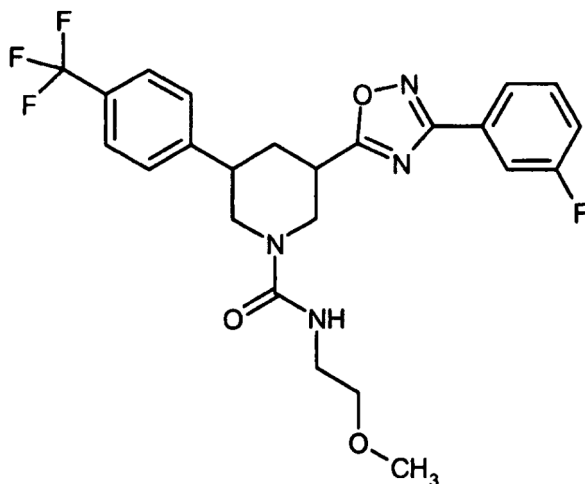
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,153 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A y 31 mg (0,306 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 60 mg (80 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr =2,38 min; EM (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺;

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 3,96 (d ancho, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,42-3,35 (m, 4H), 3,11-2,94 (m, 6H), 2,31 (d ancho, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,67 (q, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 521

3-[3-(3-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-N-(2-metoxietil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-carboxamida [isómero cis racémico]



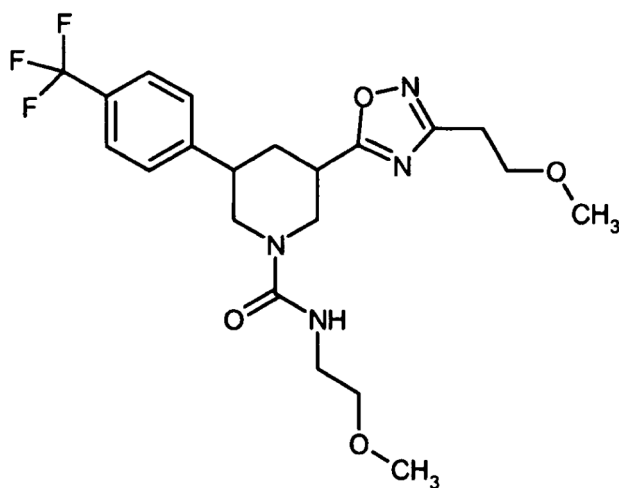
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,267 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A y 77 mg (0,497 mmol) de 3-fluoro-*N'*-hidroxibencenocarboximidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 64 mg (55 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 2,39 min; EM (ESIpos): $m/z = 493 [M+H]^+$;

- 5 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ =7,87 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,53 (d ancho, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,36 (t, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,95 (dd, 2H), 2,42 (d ancho, 1H), 2,08 (dd, 1H).

Ejemplo 522

- 10 N-(2-Metoxietil)-3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-carboxamida [isómero cis racémico]



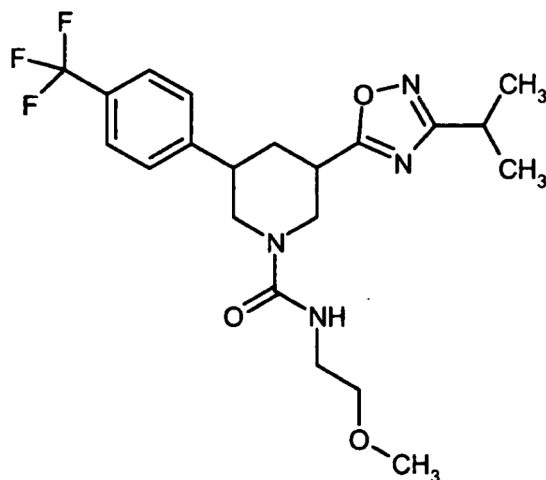
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,267 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A y 78 mg (0,497 mmol) de *N'*-hidroxi-3-metoxipropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 22 mg (17 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1,87 min; EM (ESIpos): $m/z = 456 [M+H]^+$;

- 15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ =7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 4,43 (d ancho, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 3H), 2,98-2,89 (m, 5H), 2,32 (d ancho, 1H), 1,98 (dd, 1H).

Ejemplo 523

N-(2-Metoxietil)-3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-carboxamida [isómero cis racémico]



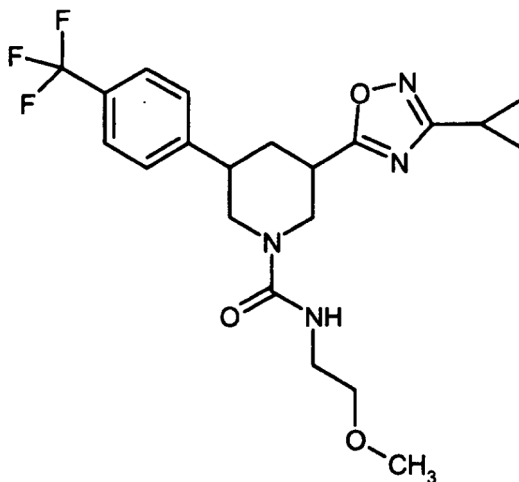
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,267 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A y 51 mg (0,497 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. La separación diastereomérica de 83 mg de la mezcla de isómeros cis/trans según el Procedimiento 14C dio 60,5 mg del compuesto del título y 6,7 mg del isómero trans.

- 5 CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,34 min; EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 4,42 (d ancho, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,27-3,18 (m, 3H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,97 (d ancho, 1H), 2,91 (d ancho, 2H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,98 (dd, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 524

- 10 3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-(2-metoxietil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-piperidin-1-carboxamida [isómero cis racémico]



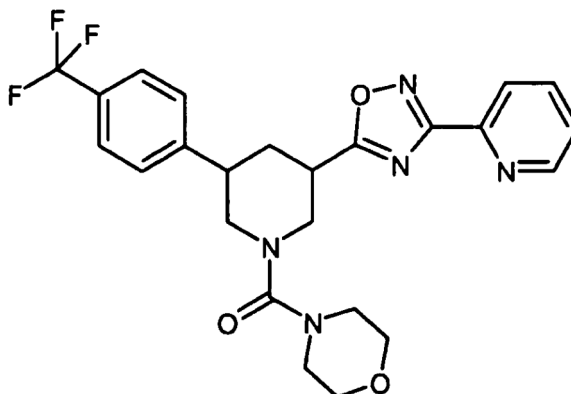
- 15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,267 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A y 54 mg (0,534 mmol) de *N'*-hidroxiciclopropanocarboximidamida según el Procedimiento General 2. La separación diastereomérica de 64 mg de la mezcla de isómeros cis/trans según el Procedimiento 14C dio 45,4 mg del compuesto del título y 5,5 mg del isómero trans.

CL-EM (Procedimiento 2B): Tr =1,30 min; EM (ESIpos): m/z = 439 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 6,79 (dd, 1H), 4,40 (d ancho, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,22-3,15 (m, 3H), 2,94-2,86 (m, 3H), 2,38 (d ancho, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,94 (dd, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 525

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



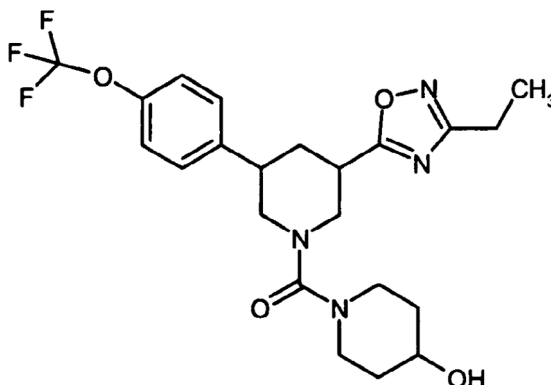
- 5 Se hicieron reaccionar 250 mg (aproximadamente 0,520 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 79 mg (0,580 mmol) de *N'*-hidroxipiridin-2-carboximidamida (Ejemplo 69A) según el Procedimiento General 1. Rendimiento: 49 mg (19 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 3B): Tr = 1:99 min; EM (ESIpos): m/z = 488 [M+H]⁺;

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=8,76 (dm, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (td, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,62-7,59 (m, 3H), 4,10 (d ancho, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,60-3,50 (m, 5H), 3,25-3,21 (m, 4H), 3,16-3,02 (m, 3H), 2,43 (d ancho, 1H), 2,12 (q, 1H).

Ejemplo 526

{3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}{4-hidroxi-piperidin-1-il}metanona



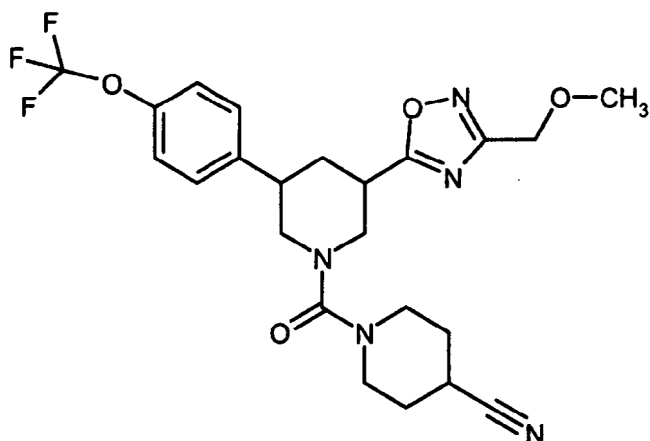
- 15 Se hicieron reaccionar 200 mg (0,480 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A y 85 mg (0,960 mmol) de *N'*-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 101 mg (43 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺;

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,69 (d, 1H), 3,93 (d ancho, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,38 (tt, 1H), 3,03-2,88 (m, 5H), 2,70 (dd, 2H), 2,31 (d, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,71 (d, 2H), 1,36-1,25 (dd, 2H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 527

1-({3-[3-(Metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis enantioméricamente puro]



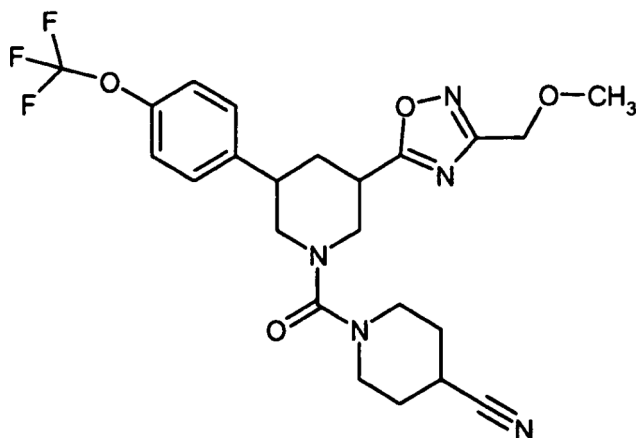
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,153 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A y 79 mg (0,306 mmol) de *N'*-hidroximetilmetoxicarboxamidina según el Procedimiento General 2. La separación enantiomérica de 21 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 15D dio 4 mg del compuesto del título del Ejemplo 527 y 4 mg del compuesto del título del Ejemplo 528.

HPLC (Procedimiento 12E): Tr =7,81 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 494 [M+H]⁺.

Ejemplo 528

1-({3-[3-(Metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}-carbonil)piperidin-4-carbonitrilo [isómero cis enantioméricamente puro]



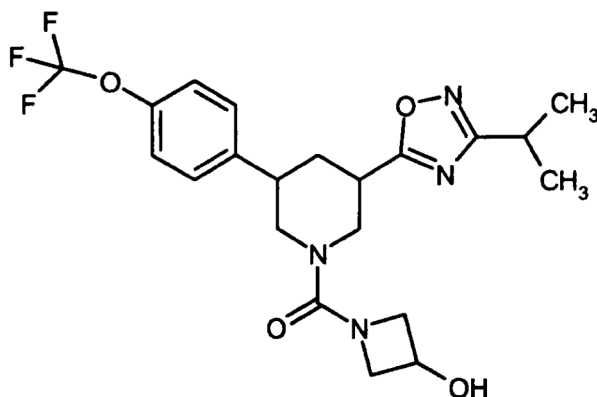
Se hicieron reaccionar 100 mg (aproximadamente 0,153 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A y 79 mg (0,306 mmol) de *N'*-hidroximetilmetoxicarboxamidina según el Procedimiento General 2. La separación enantiomérica de 21 mg del racemato de acuerdo con el Procedimiento 15D dio 4 mg del compuesto del título del Ejemplo 527 y 4 mg del compuesto del título del Ejemplo 528.

HPLC (Procedimiento 12E): Tr =9,75 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 494 [M+H]⁺.

Ejemplo 529

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



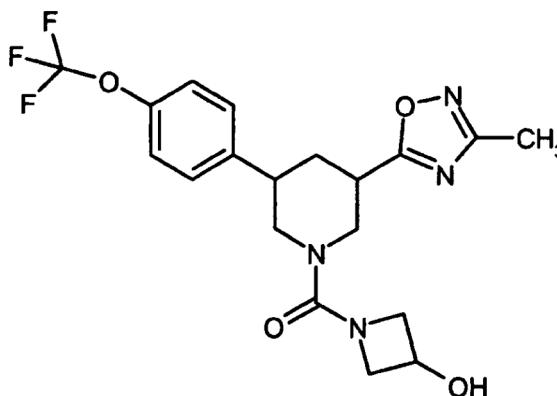
Se hicieron reaccionar 185 mg (aproximadamente 0,400 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A y 55 mg (0,600 mmol) de *N'*-hidroxi-2-metilpropanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 28 mg (16 % del teórico)

5 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,12 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,15 (d ancho, 1H), 4,08 (dd, 2H), 3,75-3,66 (m, 3H), 3,08-2,87 (m, 4H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,99 (dd, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 530

10 (3-Hidroxiazetidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis racémico]



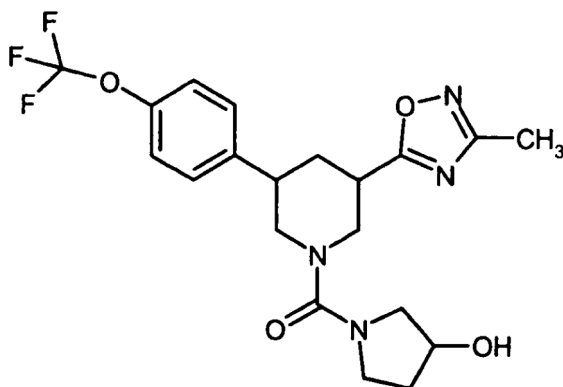
Se hicieron reaccionar 185 mg (aproximadamente 0,400 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A y 55 mg (0,600 mmol) de *N'*-hidroxietanimidamida según el Procedimiento General 2. Rendimiento: 16 mg (9 % del teórico)

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =0,99 min; EM (ESIpos): m/z = 427 [M+H]⁺;

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,45 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,13 (d ancho, 1H), 4,09 (dd, 2H), 3,76-3,67 (m, 3H), 3,03-2,91 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,98 (dd, 1H).

Ejemplo 531

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



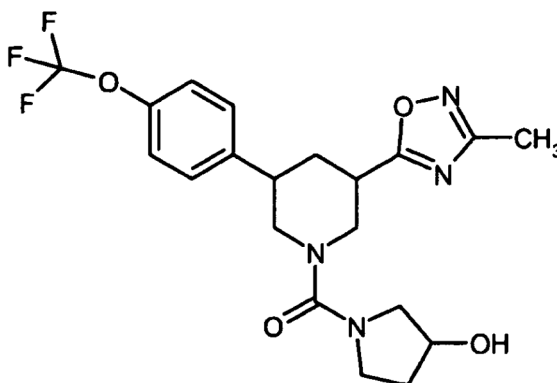
La separación enantiomérica de 62 mg del racemato del Ejemplo 422 según el Procedimiento 13D dio 12 mg del compuesto del título del Ejemplo 531, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 532, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 533 y 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 534.

5 HPLC (Procedimiento 10E): Tr =9,45 min, >98,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 532

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



10

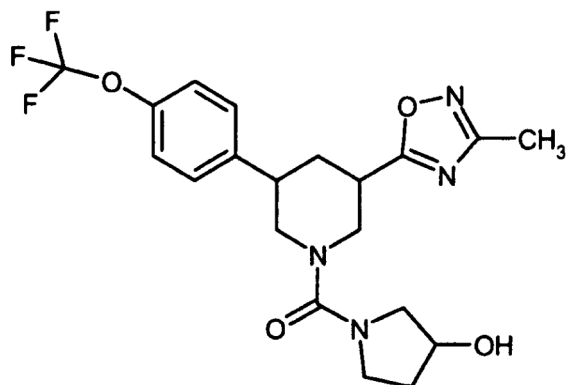
La separación enantiomérica de 62 mg del racemato del Ejemplo 422 según el Procedimiento 13D dio 12 mg del compuesto del título del Ejemplo 531, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 532, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 533 y 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 534.

HPLC (Procedimiento 10E): Tr =17,75 min, >98,0 % ee;

15 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 533

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



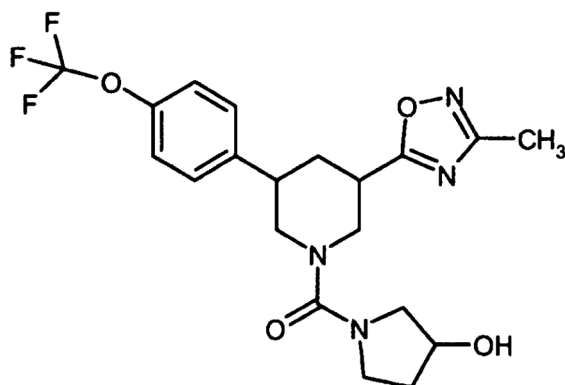
La separación enantiomérica de 62 mg del racemato del Ejemplo 422 según el Procedimiento 13D dio 12 mg del compuesto del título del Ejemplo 531, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 532, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 533 y 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 534.

- 5 HPLC (Procedimiento 10E): Tr =22,22 min, >98,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 534

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



10

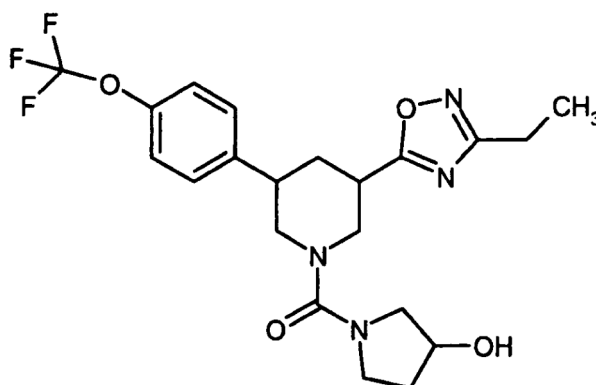
La separación enantiomérica de 62 mg del racemato del Ejemplo 422 según el Procedimiento 13D dio 12 mg del compuesto del título del Ejemplo 531, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 532, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 533 y 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 534.

HPLC (Procedimiento 10E): Tr =42,69 min, >98,0 % ee;

- 15 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,01 min; EM (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 535

{3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



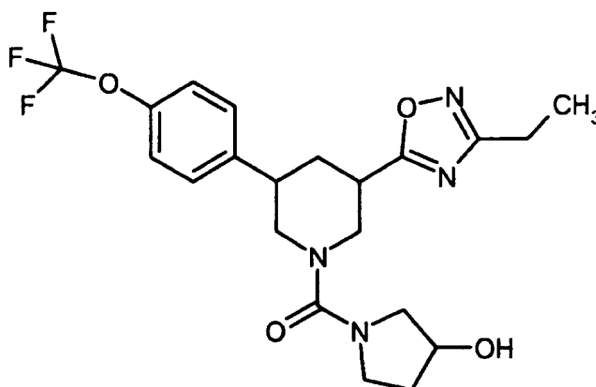
La separación enantiomérica de 61 mg del racemato del Ejemplo 421 según el Procedimiento 13D dio 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 535, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 536, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 537 y 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 538.

5 HPLC (Procedimiento 10E): Tr =7,49 min, >98,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 536

{3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



10

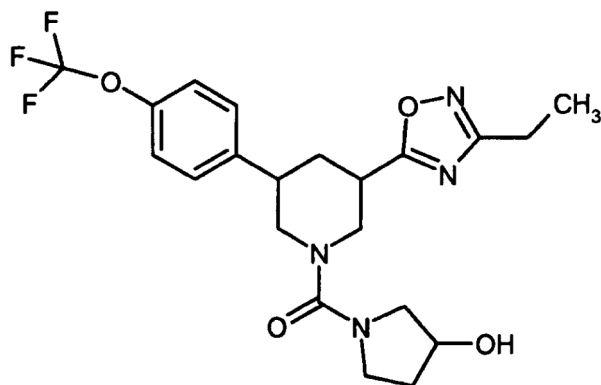
La separación enantiomérica de 61 mg del racemato del Ejemplo 421 según el Procedimiento 13D dio 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 535, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 536, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 537 y 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 538.

HPLC (Procedimiento 10E): Tr =13,79 min, >98,0 % ee;

15 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 537

{3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



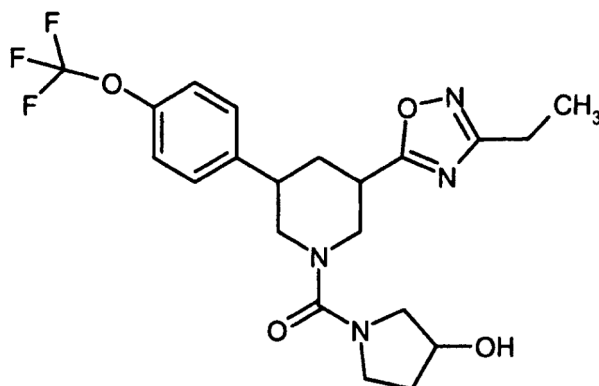
La separación enantiomérica de 61 mg del racemato del Ejemplo 421 según el Procedimiento 13D dio 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 535, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 536, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 537 y 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 538.

- 5 HPLC (Procedimiento 10E): Tr =17,99 min, >98,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 538

{3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



10

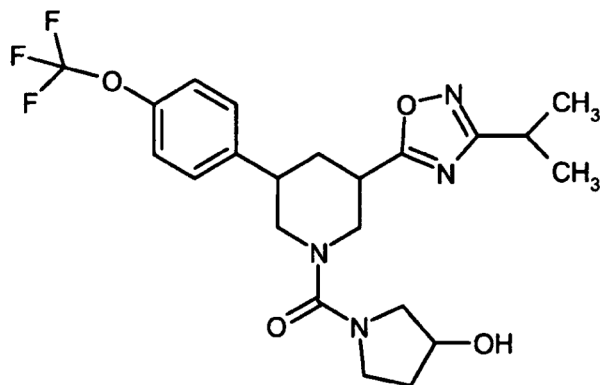
La separación enantiomérica de 61 mg del racemato del Ejemplo 421 según el Procedimiento 13D dio 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 535, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 536, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 537 y 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 538.

HPLC (Procedimiento 10E): Tr =23,43 min, >98,0 % ee;

- 15 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,07 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 539

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 117 mg del racemato del Ejemplo 418 según el Procedimiento 13D dio 26 mg del compuesto del título del Ejemplo 539, 26 mg del compuesto del título del Ejemplo 540, 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 541 y 24 mg del compuesto del título del Ejemplo 542.

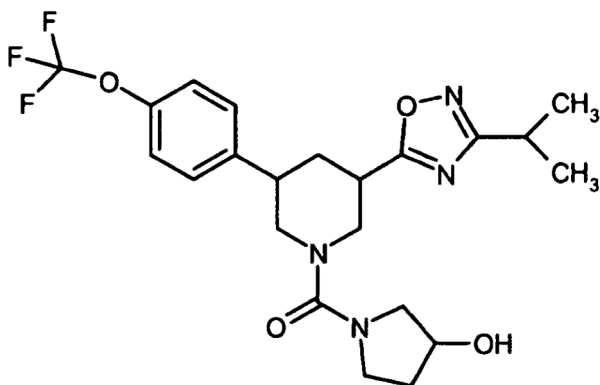
- 5 HPLC (Procedimiento 10E): Tr =5,64 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,04 (d ancho, 1H), 3,70 (d ancho, 1H), 3,45-3,88 (m, 2H), 3,13-2,98 (m, 4H), 2,88 (dd, 1H), 1,95 (dd, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,25 (d, 6H).

10 **Ejemplo 540**

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



- 15 La separación enantiomérica de 117 mg del racemato del Ejemplo 418 según el Procedimiento 13D dio 26 mg del compuesto del título del Ejemplo 539, 26 mg del compuesto del título del Ejemplo 540, 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 541 y 24 mg del compuesto del título del Ejemplo 542.

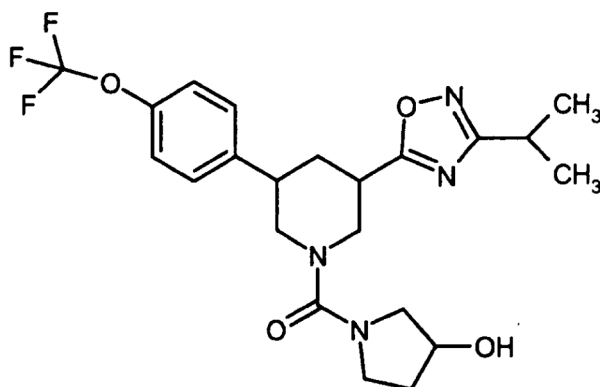
HPLC (Procedimiento 10E): Tr =8,47 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67 (d ancho, 1H), 3,52-3,37 (m, 4H), 3,12-2,89 (m, 5H), 2,32 (d ancho, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,76,1,67 (m, 1H), 1,26 (d, 6H).

Ejemplo 541

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 117 mg del racemato del Ejemplo 418 según el Procedimiento 13D dio 26 mg del compuesto del título del Ejemplo 539, 26 mg del compuesto del título del Ejemplo 540, 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 541 y 24 mg del compuesto del título del Ejemplo 542.

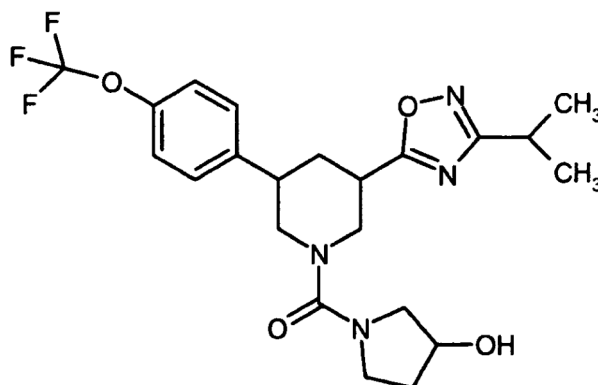
- 5 HPLC (Procedimiento 10E): Tr =12,34 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,67 (d ancho, 1H), 3,52-3,37 (m, 4H), 3,12-2,89 (m, 5H), 2,32 (d ancho, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,76,1,67 (m, 1H), 1,26 (d, 6H).

10 **Ejemplo 542**

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



- 15 La separación enantiomérica de 117 mg del racemato del Ejemplo 418 según el Procedimiento 13D dio 26 mg del compuesto del título del Ejemplo 539, 26 mg del compuesto del título del Ejemplo 540, 25 mg del compuesto del título del Ejemplo 541 y 24 mg del compuesto del título del Ejemplo 542.

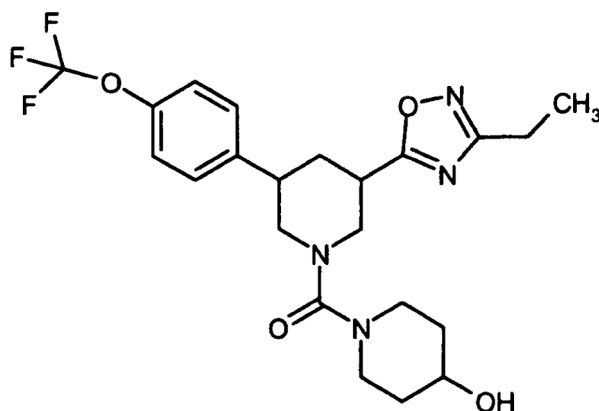
HPLC (Procedimiento 10E): Tr =13,96 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,04 (d ancho, 1H), 3,70 (d ancho, 1H), 3,45-3,88 (m, 2H), 3,13-2,98 (m, 4H), 2,88 (dd, 1H), 1,95 (dd, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 543

{3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}{4-hidroxi-piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



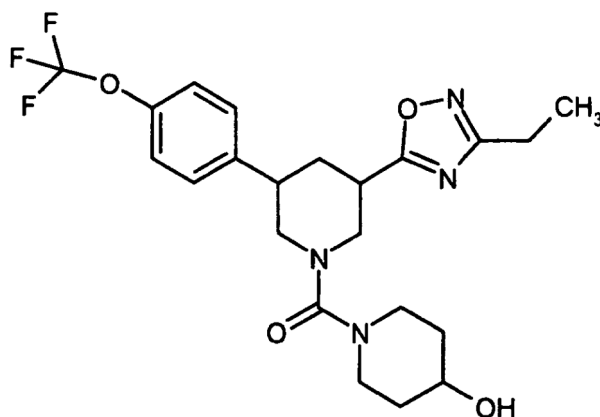
La separación enantiomérica de 100 mg del racemato del Ejemplo 526 según el Procedimiento 16D dio 35 mg del compuesto del título del Ejemplo 543 y 36 mg del compuesto del título del Ejemplo 544.

HPLC (Procedimiento 16E): Tr =5,02 min, >99,0 % ee;

- 5 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 544

{3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}(4-hidroxi-piperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



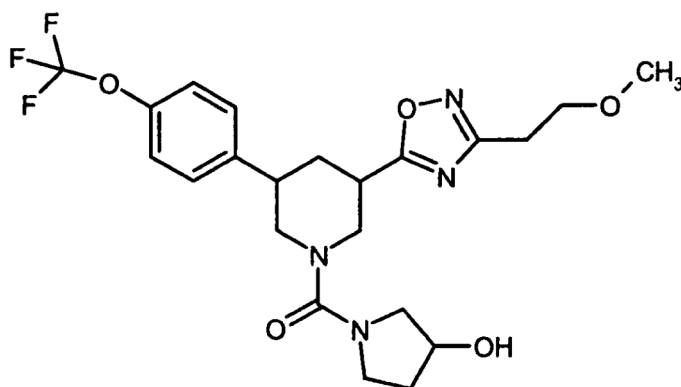
- 10 La separación enantiomérica de 100 mg del racemato del Ejemplo 526 según el Procedimiento 16D dio 35 mg del compuesto del título del Ejemplo 543 y 36 mg del compuesto del título del Ejemplo 544.

HPLC (Procedimiento 16E): Tr =11,23 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 545

- 15 (3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 53 mg del racemato del Ejemplo 420 según el Procedimiento 13D dio 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 545, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 546, 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 547 y 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 548.

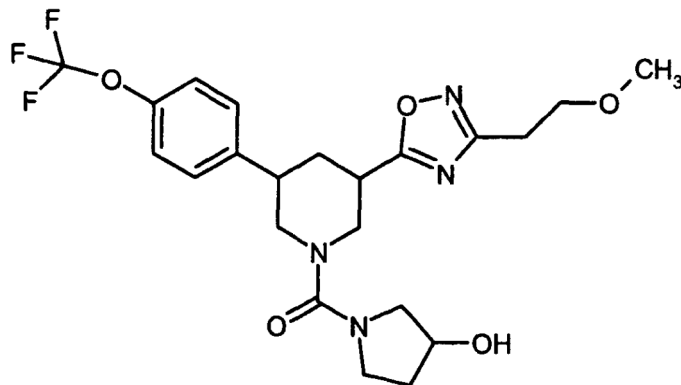
5 HPLC (Procedimiento 16E): Tr =6,45 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,04 (d ancho, 1H), 3,72 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,11 (d ancho, 1H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,35 (d ancho, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H).

10 **Ejemplo 546**

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



15 La separación enantiomérica de 53 mg del racemato del Ejemplo 420 según el Procedimiento 13D dio 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 545, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 546, 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 547 y 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 548.

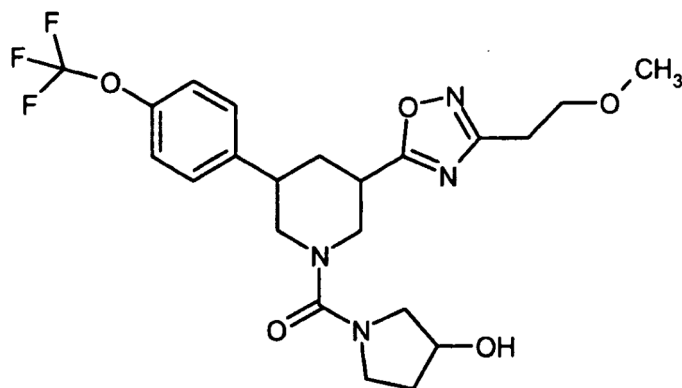
HPLC (Procedimiento 16E): Tr =5,76 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,87 (d, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,69-3,65 (m, 3H), 3,52-3,40 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,09 (d ancho, 1H), 3,00-2,92 (m, 5H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H).

Ejemplo 547

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 53 mg del racemato del Ejemplo 420 según el Procedimiento 13D dio 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 545, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 546, 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 547 y 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 548.

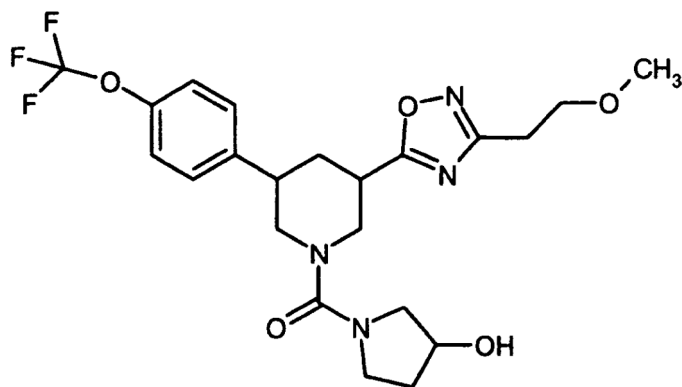
5 HPLC (Procedimiento 16E): Tr =8,94 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,04 (d ancho, 1H), 3,72 (d ancho, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,11 (d ancho, 1H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,35 (d ancho, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H).

10 **Ejemplo 548**

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



15 La separación enantiomérica de 53 mg del racemato del Ejemplo 420 según el Procedimiento 13D dio 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 545, 13 mg del compuesto del título del Ejemplo 546, 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 547 y 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 548.

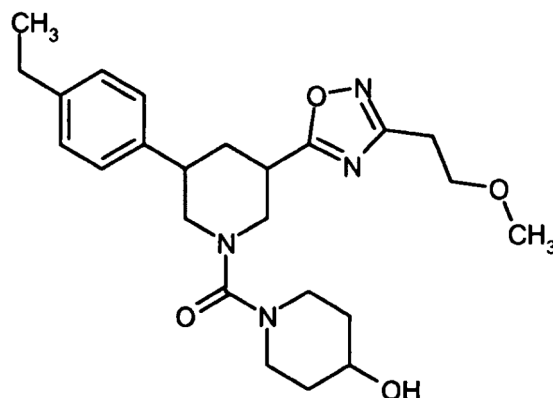
HPLC (Procedimiento 16E): Tr =11,45 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,87 (d, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,69-3,65 (m, 3H), 3,52-3,40 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,09 (d ancho, 1H), 3,00-2,92 (m, 5H), 2,31 (d ancho, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H).

Ejemplo 549

{3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(4-hidroxi-piperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 394 mg (0,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 183 según el Procedimiento 22D dio 190 mg del compuesto del título del Ejemplo 549 (Enantiómero 1) y 183 mg del compuesto del título del Ejemplo 550 (Enantiómero 2).

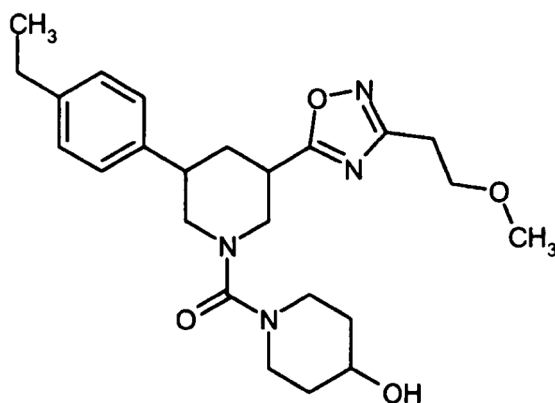
5 HPLC (Procedimiento 15E): Tr =5,12 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 443 [M+H]⁺;

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,21 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,68 (d, OH), 3,95 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,55 (d ancho, 1H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 7H), 2,57 (q, 2H), 2,29 (d ancho, 1H), 1,94 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

10 **Ejemplo 550**

{3-(4-Etilfenil)-5-[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-il}(4-hidroxi-piperidin-1-il)metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



15 La separación enantiomérica de 394 mg (0,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 183 según el Procedimiento 22D dio 190 mg del compuesto del título del Ejemplo 549 (Enantiómero 1) y 183 mg del compuesto del título del Ejemplo 550 (Enantiómero 2).

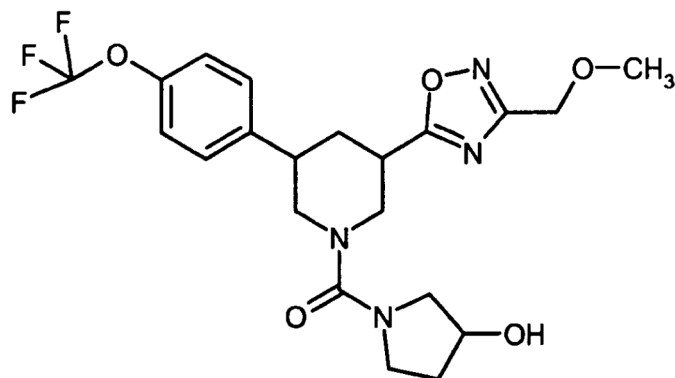
HPLC (Procedimiento 15E): Tr =7,47 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 443 [M+H]⁺;

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,21 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,68 (d, OH), 3,94 (d ancho, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,55 (d ancho, 1H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 7H), 2,57 (q, 2H), 2,28 (d ancho, 1H), 1,95 (q, 1H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 551

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 34 mg del racemato del Ejemplo 512 según el Procedimiento 21D dio 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 551, 16 mg del compuesto del título del Ejemplo 552, 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 553 y 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 554.

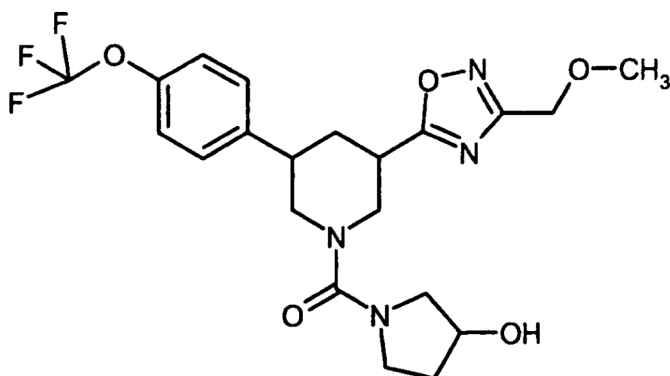
5 HPLC (Procedimiento 18E): Tr =5,07 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,68 (d ancho, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,55-3,40 (m, 3H), 3,09 (d ancho, 1H), 3,00-2,85 (m, 3H), 2,33 (d ancho, 1H), 1,99 (dd, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H).

10 **Ejemplo 552**

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



15 La separación enantiomérica de 34 mg del racemato del Ejemplo 512 según el Procedimiento 21D dio 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 551, 16 mg del compuesto del título del Ejemplo 552, 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 553 y 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 554.

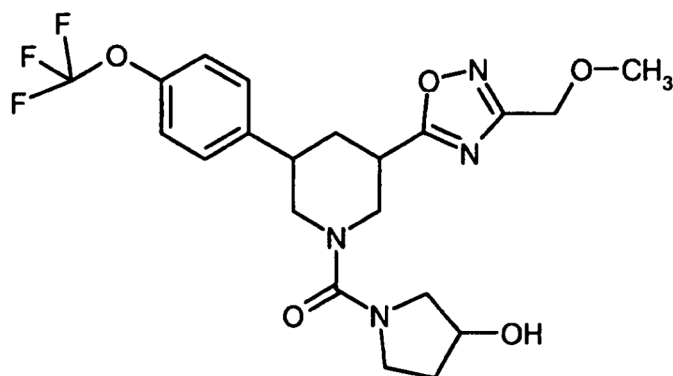
HPLC (Procedimiento 18E): Tr =5,78 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,25-4,19 (m, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,70 (d ancho, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,11 (d ancho, 1H), 3,03 (dd, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,35 (d ancho, 1H), 1,98 (dd, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H).

Ejemplo 553

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



La separación enantiomérica de 34 mg del racemato del Ejemplo 512 según el Procedimiento 21D dio 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 551, 16 mg del compuesto del título del Ejemplo 552, 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 553 y 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 554.

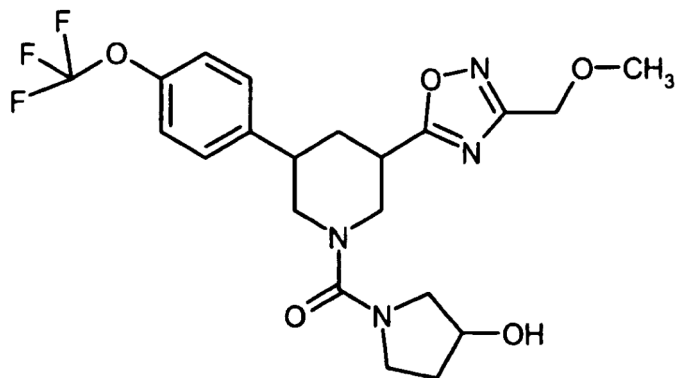
- 5 HPLC (Procedimiento 18E): Tr =8,62 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,25-4,19 (m, 1H), 4,05 (d ancho, 1H), 3,70 (d ancho, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,11 (d ancho, 1H), 3,03 (dd, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,35 (d ancho, 1H), 1,98 (dd, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H).

10 **Ejemplo 554**

(3-Hidroxipirrolidin-1-il){3-[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



- 15 La separación enantiomérica de 34 mg del racemato del Ejemplo 512 según el Procedimiento 21D dio 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 551, 16 mg del compuesto del título del Ejemplo 552, 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 553 y 17 mg del compuesto del título del Ejemplo 554.

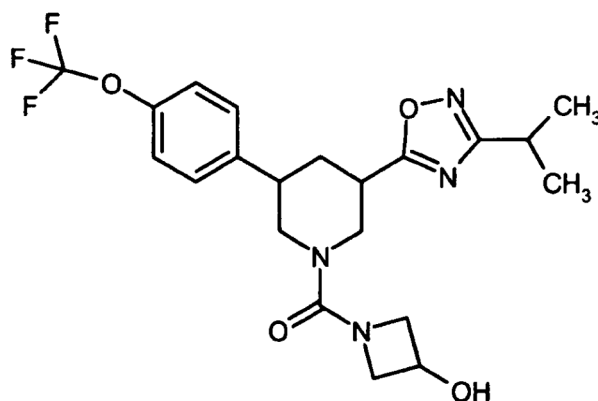
HPLC (Procedimiento 18E): Tr =12,78 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,02 min; EM (ESIpos): m/z = 471 [M+H]⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ=7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,07 (d ancho, 1H), 3,68 (d ancho, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,55-3,40 (m, 3H), 3,09 (d ancho, 1H), 3,00-2,85 (m, 3H), 2,33 (d ancho, 1H), 1,99 (dd, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H).

Ejemplo 555

(3-Hidroxiazetidín-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



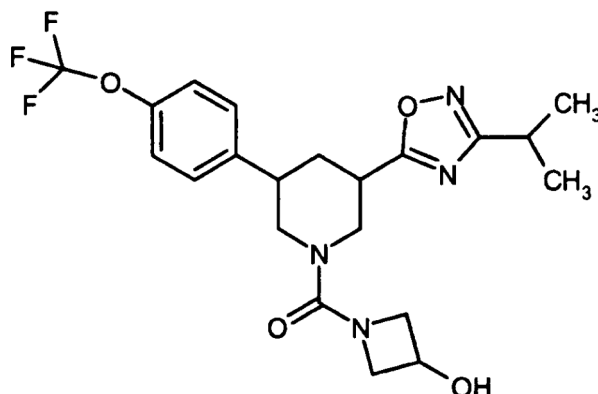
La separación enantiomérica de 28 mg del racemato del Ejemplo 529 según el Procedimiento 20D dio 10 mg del compuesto del título del Ejemplo 555 y 9 mg del compuesto del título del Ejemplo 556.

HPLC (Procedimiento 17E): Tr =4,14 min, >99,0 % ee;

- 5 CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,12 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 556

(3-Hidroxiazetidin-1-il){3-[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-[4-(trifluorometoxi)-fenil]piperidin-1-il}metanona [isómero cis enantioméricamente puro]



- 10 La separación enantiomérica de 28 mg del racemato del Ejemplo 529 según el Procedimiento 20D dio 10 mg del compuesto del título del Ejemplo 555 y 9 mg del compuesto del título del Ejemplo 556.

HPLC (Procedimiento 17E): Tr =4,96 min, >99,0 % ee;

CL-EM (Procedimiento 9B): Tr =1,12 min; EM (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

B) Valoración de la actividad fisiológica

- 15 **Abreviaturas:**

BSA	Albúmina de suero bovino
DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco
EGTA	Ácido etilenglicol-glicol-bis-(2-aminoetil)-N, N, N', N'-tetra-acético
FCS	Suero fetal bovino
20 HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico

[3H]haTRAP Péptido activador del receptor de trombina de gran afinidad valorado

PRP Plasma rico en plaquetas

La idoneidad de los compuestos según la invención para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas puede mostrarse en los sistemas de ensayo siguientes:

5 **1.) Ensayos *in vitro***

1.a) Ensayo celular funcional *in vitro*

La identificación de antagonistas de los receptores activados de proteasa 1 (PAR-1) humanos y la cuantificación de la actividad de las sustancias descritas en el presente documento se realiza usando líneas celulares recombinantes. Las células proceden inicialmente de una célula renal embrionaria humana (HEK293; ATCC: Colección estadounidense de cultivos tipo, Manassas, VA 20108, Estados Unidos). La línea celular expresa constitutivamente una forma modificada de la fotoproteína aequorina sensible al calcio, que tras reconstitución con el cofactor coelenterazina emite luz en caso de aumento de la concentración de calcio libre en el compartimento mitocondrial interno (Rizzuto R., Simpson A.W., Brini M., Pozzan T.; *Nature* 1992, 358, 325-327). Adicionalmente, la célula expresa de forma estable el receptor PAR-1 humano endógeno y el receptor P2Y2 purinérgico endógeno. La célula de ensayo de PAR-1 reacciona a la estimulación de los receptores PAR-1 o P2Y2 endógenos con una liberación de iones calcio intracelular que puede cuantificarse por medio de la luminescencia de aequorina resultante con un luminómetro adecuado (Milligan G, Marshall F, Rees 5, Trends in Pharmacological Sciences 1996, 17, 235-237).

Para el análisis de la especificidad de la sustancia se compara la actividad tras la activación del PAR-1 endógeno con la actividad tras la activación del receptor P2Y2 purinérgico endógeno, que usa la misma vía de señal intracelular.

Desarrollo del ensayo: Las células se plaquean en placas de microvaloración de 384 pocillos dos días (48 h) antes del ensayo en medio de cultivo (DMEM F12, suplementado con FCS al 10 %, glutamina 2 mM, HEPES 20 mM, piruvato 1,4 mM, gentamicina 0,1 mg/ml, bicarbonato de sodio al 0,15 %; Cat. BioWhittaker N° BEO4-687Q; B-4800 Verviers, Bélgica) y se mantienen en un incubador celular (96 % de humedad del aire, 5 % v/v de CO₂, 37 °C). El día del ensayo el medio de cultivo se sustituye por una solución de Tyrode (en unidades mM: 140 cloruro de sodio, 5 cloruro de potasio, 1 cloruro de magnesio, 2 cloruro de calcio, 20 glucosa, 20 HEPES), que contiene adicionalmente el cofactor coelenterazina (25 µM) y glutatión (4 mM), y la placa de microvaloración se incuba a continuación otras 3-4 horas. A continuación, las sustancias de ensayo se pipetea a la placa de microvaloración y 5 minutos después de transferir las sustancias de ensayo a los pocillos de la placa de microvaloración se transfiere la placa al luminómetro, se añade una concentración de agonista de PAR-1 que corresponde a la CE₅₀ y se mide inmediatamente la señal lumínica resultante en el luminómetro. Para diferenciar la actividad de una sustancia agonista de una actividad tóxica se activa inmediatamente a continuación el receptor purinérgico endógeno con agonista (ATP, concentración final, 10 M) y se mide la señal lumínica resultante. Los resultados se muestran en la Tabla A:

Tabla A:

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nM]		Ejemplo N°	CI ₅₀ [nM]
28	28		276	25,3
37	21		279	14,7
38	31		283	14,9
39	6,8		284	9,73
60	10		322	3,01
113	47		329	24
119	58		330	87,8
144	8.51		335	25,1
146	9,39		352	4,77
148	14		356	2,73
150	19		368	11,7
152	48,1		420	23,8
159	4,61		449	86,3
160	5,4		451	19,6
169	6,74		454	47,5
170	18,8		459	84,2
178	17,05		465	24,4
181	28,8		470	4,16
183	31,5		474	23,4
187	53,4		484	76,6
194	66,1		487	107
197	77,5		490	25,1
212	142		494	5,67
229	1,72		495	3,51
230	2,81		513	5,16
232	6,44		519	20,8
234	15,4		520	11
239	5,74		549	12,5
249	13,1		559	49,8
260	11,4		561	5,76
275	10,3			

5 1.b) Ensayo de unión al receptor PAR-1

Las membranas de trombocitos se incuban en [3H]haTRAP 12 nM y sustancia de ensayo a distintas concentraciones en un tampón (Tris 50 mM pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, EGTA 1 mM, BSA al 0,1 %) a temperatura ambiente durante 80 min. A continuación se transfiere la preparación a una placa de filtro y se lava dos

veces con tampón. Después de añadir líquido de escintilación, se mide la radioactividad en el filtro en un contador beta.

1.c) Agregación de trombocitos en plasma

5 Para determinar la agregación de trombocitos se usa la sangre de probandos sanos de ambos sexos que no hayan tomado en los últimos diez días medicación que influya sobre la agregación de trombocitos. La sangre se recoge en tubos Monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen como anticoagulante citrato de sodio al 3,8 % (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas el citrato-sangre entera se centrifuga a 140 g durante 20 min.

10 Para medir la agregación se incuban partes alícuotas del plasma rico en plaquetas con concentraciones crecientes de sustancia de ensayo durante 10 min a 37 °C. A continuación, se produce la agregación mediante la adición de un agonista del receptor de trombina (TRAP6, SFLLRN) en una agregómetro y se determina por medio del procedimiento turbidimétrico según Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; J. Physiol. 1963, 168, 178-195) a 37 °C. La concentración de SFLLRN, que provoca la máxima agregación, se valora, dado el caso, individualmente para cada donante.

15 Para calcular la actividad inhibitoria se determina el aumento máximo de la transmisión de luz (amplitud de la curva de agregación en %) dentro de un periodo de 5 minutos tras la adición del agonista en presencia y ausencia de sustancia de ensayo y se calcula la inhibición. A partir de las curvas de inhibición se calcula la concentración que inhibe la agregación en un 50 %. Los resultados se muestran en la Tabla B:

Tabla B:

Ejemplo N°	CI ₅₀ [µM]
38	93
39	5,6
60	19,6

20

1.d) Agregación de trombocitos en tampón

25 Para determinar la agregación de trombocitos se usa la sangre de probandos sanos de ambos sexos que no hayan tomado en los últimos diez días medicación que influya sobre la agregación de trombocitos. La sangre se recoge en tubos Monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen como anticoagulante citrato de sodio al 3,8 % (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas el citrato-sangre entera se centrifuga a 140 g durante 20 min. Al PRP se añade un cuarto del volumen de tampón ACD (citrato de sodio 44,8 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM y cloruro de potasio 4 mM) y se centrifuga a 1.000 g durante 10 minutos. Las pellas de trombocitos se vuelven a suspender en tampón de lavado y se centrifugan durante 10 minutos a 1.000 g. Los trombocitos se resuspenden en tampón de incubación y se ajustan a una concentración de 200.000 células/µl.

30 Para comenzar el experimento se añaden cloruro de calcio y cloruro de magnesio a una concentración final, respectiva, de 2 mM (solución madre 2 M, dilución 1:1000). Particularidad: para la agregación inducida por ADP se añade sólo cloruro de calcio. Pueden usarse los agonistas siguientes: sal trifluoroacetato de TRAP6, colágeno, α-trombina humana y U-46619. La concentración de agonistas se analiza para cada donante.

35 Realización del ensayo: Se usan placas de microvaloración de 96 pocillos. La sustancia de ensayo se diluye en DMSO y se disponen 2 µl por pocillo. Se añaden 178 µl de suspensión de trombocitos y se preincuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 20 µl de agonista y la medida se inicia inmediatamente en el Spectramax, DO 405 nm. La cinética se determina en 11 mediciones de 1 minuto cada una. Entre las mediciones se agita durante 55 minutos.

1.e) Agregación de trombocitos en plasma exento de fibrinógeno

40 Para determinar la agregación de trombocitos se usa la sangre de probandos sanos de ambos sexos que no hayan tomado en los últimos diez días medicación que influya sobre la agregación de trombocitos. La sangre se recoge en tubos Monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen como anticoagulante citrato de sodio al 3,8 % (1 parte de citrato + 9 partes de sangre).

45 Preparación de plasma exento de fibrinógeno: Para obtener plasma pobre en plaquetas se centrifuga el citrato-sangre entera a 140 g durante 20 min. Al plasma pobre en plaquetas se añade reptilasa en una relación 1:25 (Roche Diagnostic, Alemania) y se invierte cuidadosamente. Se continúa con 10 min de incubación a 37 °C al baño de agua y la incubación directamente subsiguiente en hielo durante 10 min. La mezcla plasma-reptilasa se centrifuga a 1.300 g durante 15 min y se obtiene un sobrenadante (plasma exento de fibrinógeno).

Aislamiento de trombocitos: Para obtener plasma rico en plaquetas el citrato-sangre entera se centrifuga a 140 g durante 20 min. Al PRP se añade un cuarto del volumen de tampón ACD (citrato de sodio 44,8 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM y cloruro de potasio 4 mM) y se centrifuga a 1.300 g durante 10 minutos. Las pellas de trombocitos se vuelven a suspender en tampón de lavado y se centrifugan durante 10 minutos a 1.300 g. Los trombocitos se vuelven a suspender en tampón de incubación y se ajustan a 400.000 células/μl y se añade solución de cloruro de calcio con una concentración final 5 mM (dilución 1/200).

Para medir la agregación se incuban partes alícuotas (98 μl de plasma exento de fibrinógeno y 80 μl de suspensión de trombocitos) con concentraciones crecientes de sustancia de ensayo durante 10 min a TA. A continuación, se produce la agregación mediante la adición de alfa-trombina humana en una agregómetro y se determina por medio del procedimiento turbidimétrico según Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; J. Physiol. 1963, 168, 178-195) a 37 °C. La concentración de alfa-trombina, que provoca precisamente la agregación máxima, se determina en cada caso individualmente para cada donante.

Para calcular la actividad inhibitoria se determina el aumento máximo de la transmisión de luz (amplitud de la curva de agregación en %) dentro de un periodo de 5 minutos tras la adición del agonista en presencia y ausencia de sustancia de ensayo y se calcula la inhibición. A partir de las curvas de inhibición se calcula la concentración que inhibe la agregación en un 50 %.

1.f) Estimulación de trombocitos lavados y análisis de la citometría de flujo

Aislamiento de trombocitos lavados: Se obtiene sangre entera humana mediante punción venosa de donantes voluntarios y se transfiere a tubos Monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen como anticoagulante citrato de sodio (1 parte de citrato de sodio al 3,8 % + 9 partes de sangre entera). Los tubos Monovette se centrifugan a 900 revoluciones por minuto y 4 °C durante un periodo de 20 minutos (Heraeus Instruments, Alemania; Megafuge 1.ORS). El plasma rico en plaquetas se recoge cuidadosamente y se transfiere a un tubo de Falcon de 50 ml. A continuación se añade al plasma tampón ACD (citrato de sodio 44 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM). El volumen del tampón ACD corresponde a un cuarto del volumen de plasma. Los trombocitos se sedimentan mediante una centrifugación de 10 minutos a 2.500 revoluciones y 4 °C. A continuación se separa el sobrenadante por decantación cuidadosamente y se rechaza. A continuación, los trombocitos precipitados se vuelven a suspender con un mililitro de tampón de lavado (cloruro de sodio 113 mM, hidrogenofosfato de disodio 4 mM, dihidrogenofosfato de sodio 24 mM, cloruro de potasio 4 mM, ácido etilenglicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético 0,2 mM, glucosa al 0,1 %) y, a continuación, se rellena con tampón de lavado hasta un volumen que corresponde a la cantidad de plasma. El proceso de lavado se realiza una segunda vez. Después de que los trombocitos se hayan precipitado mediante una nueva centrifugación de 10 minutos a 2.500 revoluciones y 4 °C, se resuspenden cuidadosamente en un mililitro de tampón de incubación (cloruro de sodio 134 mM, hidrogenocarbonato de sodio 12 mM, cloruro de potasio 2,9 mM, dihidrogenocarbonato de sodio 0,34 mM, HEPES 5 mM, glucosa 5 mM, cloruro de calcio 2 mM y cloruro de magnesio 2 mM) y se ajustan con tampón de incubación a una concentración de 300.000 trombocitos por μl.

Tinción y estimulación de trombocitos humanos con α-trombina en presencia y ausencia de un antagonista de PAR-1: La suspensión de trombocitos se preincuba con la sustancia de ensayo o/y el disolvente correspondiente durante 10 minutos a 37 °C (Eppendorf, Alemania; Thermomixer Comfort). Mediante la adición de agonistas (α-trombina 0,5 μM o 1 μM; Kordia, Países Bajos, 3281 unidades NIH/mg; o 30 g/ml de péptido activador del receptor de trombina (TRAP6; Bachem, Suiza) a 37 °C y con agitación a 500 revoluciones por minuto se desencadena la activación de los trombocitos. En los puntos temporales 0, 1, 2,5, 5, 10 y 15 minutos se toma en cada caso una parte alícuota de 50 μl y se transfiere a un mililitro de solución CellFix™ concentrada sencillamente (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, Estados Unidos). Para fijar las células se incuban durante 30 minutos a 4 °C en oscuridad. Mediante una centrifugación de 10 minutos a 600 g y 4 °C se precipitan los trombocitos. El sobrenadante se retira y los trombocitos se resuspenden en CellWash™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, Estados Unidos). Una parte alícuota de 100 μl se transfiere a un tubo FACS nuevo, 1 μl del anticuerpo identificador de trombocitos y 1 μl del anticuerpo detector del estado de activación se rellenan con CellWash™ a un volumen de 100 μl. Esta solución de anticuerpos se añade a continuación a la suspensión de trombocitos y se incuba durante 20 minutos a 4 °C en oscuridad. Con relación a la tinción se aumenta el volumen de la preparación mediante adición de otros 400 μl de CellWash™.

Para identificar los trombocitos se usa un anticuerpo conjugado con isotiocianato de fluoresceína, que está dirigido contra la glucoproteína lib humana (CD41) (Immunotech Coulter, Francia; N° de Cat. 0649). Usando el anticuerpo conjugado con ficoeritrina, que está dirigido contra la glucoproteína P-selectina humana (Immunotech Coulter, Francia; N° de Cat. 1759), se puede determinar el estado de activación de trombocitos. La P-selectina (CD62P) se localiza en trombocitos inactivos gránulos α. No obstante, se translocaliza mediante estimulación *in vitro* o *in vivo* de las membranas plasmáticas exteriores.

Citometría de flujo y valoración de los datos: Las muestras se miden en un aparato FACSCalibur™ Flow Cytometry System de la empresa Becton Dickinson Immunocytometry Systems, Estados Unidos, y se valoran y se representan gráficamente usando el programa CellQuest, Versión 3.3 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, Estados Unidos).

UNidos). La medida de la activación de trombocitos se determina mediante el porcentaje de trombocitos positivos a CD62P (resultados positivos a CD41). Se cuentan por cada muestra 10.000 resultados positivos a CD41.

La actividad inhibitoria de las sustancias que hay que analizar se calcula por medio de la reducción de la activación de trombocitos que se relaciona con la activación mediante los agonistas.

5 1.g) Medida de la agregación de trombocitos con la cámara de flujo de placas paralelas

- Para determinar la agregación de trombocitos se usa la sangre de probandos sanos de ambos sexos que no hayan tomado en los últimos diez días medicación que influya sobre la agregación de trombocitos. La sangre se recoge en tubos Monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen como anticoagulante citrato de sodio al 3,8 % (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas el citrato-sangre entera se centrifuga a 140 g durante 20 min. Al PRP se añade un cuarto del volumen de tampón ACD (citrato de sodio 44,8 mM, ácido cítrico 20,9 mM, glucosa 74,1 mM y cloruro de potasio 4 mM) y se centrifuga a 1000 g durante 10 minutos. La pella de trombocitos se resuspende en tampón de lavado y se centrifuga durante 10 minutos a 1.000g. Para el estudio de perfusión se prepara una mezcla del 40 % de eritrocitos y 60 % de trombocitos lavados (200.000/μl) y se suspende en tampón de HEPEs-Tyrode. La medida de la agregación de trombocitos se realiza en condiciones de flujo usando la cámara de flujo de placas paralelas (B. Nieswandt y col., EMBO J. 2001, 20, 2120-2130; C. Weeterings, Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2006, 26, 670-675; JJ Sixma, Thromb. Res. 1998, 92, 43-46). Se humedecen portaobjetos de vidrio con 100 μl de solución de α-trombina (disuelta en tampón Tris) durante la noche a 4 °C (α-trombina en distintas concentraciones, por ejemplo de 10 a 50 μg/ml) y, a continuación, se bloquea por medio de BSA al 2 %.
- La sangre reconstituida se conduce a través del portaobjetos de vidrio humedecido con trombina durante 5 minutos con velocidad de flujo constante (por ejemplo, velocidad de cizallamiento de 300/segundo) y se observa mediante un sistema de vídeo al microscopio y se registra. La actividad inhibitoria de las sustancias que hay que analizar se determina morfométricamente mediante la reducción de la formación de agregados de plaquetas. Alternativamente, puede determinarse la inhibición de la activación de plaquetas mediante citometría de flujo, por ejemplo mediante la expresión de p-selectina (CD62p), (véase el Procedimiento 1.f).

2.) Ensayos *ex vivo*

2.a) Agregación de trombocitos (primates, cobayas)

- Se tratan cobayas o primates, despiertos o anestesiados, por vía oral, intravenosa o intraperitoneal con sustancias de ensayo en formulaciones adecuadas. Como controles se tratan otros cobayas o primates de modo idéntico con el vehículo correspondiente. Después de cada tipo de administración, se toma sangre a tiempos de distinta duración de los animales profundamente anestesiados mediante punción del corazón o de la aorta. La sangre se recoge en tubos Monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) que contienen como anticoagulante citrato de sodio al 3,8 % (1 parte de citrato + 9 partes de sangre). Para obtener plasma rico en plaquetas el citrato-sangre entera se centrifuga a 140 g durante 20 min.
- A continuación, se produce la agregación mediante la adición de un agonista del receptor de trombina (TRAP6, SFLLRN, 50 μg/ml; la concentración se determina en cada experimento según el tipo de animal) en una agregómetro y se determina por medio del procedimiento turbidimétrico según Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; J. Physiol. 1963, 168, 178-195) a 37 °C.
- Para medir la agregación se determina el aumento máximo de la transmisión de luz (amplitud de la curva de agregación en %) dentro de un periodo de 5 minutos tras la adición del agonista. La actividad inhibitoria de las sustancias de ensayo administradas a los animales tratados se calcula mediante la reducción de la agregación, con relación al valor medio de los animales control.

3.) Ensayos *in vivo*

3.a) Modelos de trombosis

- Los compuestos según la invención pueden analizarse en modelos de trombosis en especies animales adecuadas, en las que la agregación de plaquetas inducida por trombina se transmite a través del receptor PAR-1. Como especies animales son adecuadas cobayas y, en particular, primates (vease: Lindahl, A.K., Scarborough, R.M., Naughton, M.A., Harker, L.A., Hanson, SR., Thromb Haemost 1993, 69, 1196; Cook JJ, Sitko GR, Bednar B, Condra C, Mellott MJ, Feng D-M, Nutt RF, Shager JA, Gould RJ, Connolly TM, Circulation 1995, 91, 2961-2971; Kogushi M, Kobayashi H, Matsuoka T, Suzuki S, Kawahara T, Kajiwar A, Hishinuma I, Circulation 2003, 108 Suppl. 17, IV-280; Derian OK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304, 855-861). Alternativamente pueden usarse cobayas que se tratan previamente con inhibidores de PAR-3 y/o PAR-4 (Leger AJ y col., Circulation 2006, 113, 1244-1254), o cobayas con PAR-3 y/o PAR-4 modificado a la baja.

3.b) Trastorno de coagulación y disfunción de órganos en coagulación intravascular diseminada (DIC)

Los compuestos según la invención pueden analizarse en modelos de DIC y/o sepsis en especies animales adecuadas. Como especies animales son adecuadas cobayas y, en particular, primates, en el análisis de efectos mediados por el endotelio también ratones y ratas (véase: Kogushi M, Kobayashi H, Matsuoka T, Suzuki S,

- 5 Kawahara T, Kajiwar A, Hishinuma I, Circulation 2003, 108 Suppl. 17, IV-280; Derian OK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304, 855-861; Kaneider NC y col., Nat Immunol, 2007, 8, 1303-12; Carnerer E y col., Blood, 2006, 107, 3912-21; Riewald M y col., J Biol Chem, 2005, 280, 19808-14.). Alternativamente pueden usarse cobayas que se tratan previamente con inhibidores de PAR-3 y/o PAR-4 (Leger AJ y col., Circulation 2006, 113, 1244-1254), o cobayas con PAR-3 y/o PAR-4 modificado a la baja.

3.b. 1) Complejos trombina-antitrombina

- Los complejos trombina-antitrombina (a continuación denominados TAT) son una medida de trombina formada de forma endógena mediante la activación de coagulación. Los TAT se determinan por medio de ensayos ELISA (Enzygnost TAT micro, Dade-Behring). Se obtiene sangre citrada mediante la centrifugación de plasma. A 50 µl de plasma se añaden 50 µl de tampón de muestra TAT, se agita brevemente y se incuba a temperatura ambiente durante 15 min. Las muestras se separan mediante filtración con succión y el pocillo se lava 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). La placa se golpea entre los procesos de lavado. Se añade una solución de conjugado (100 µl) y se incuba a temperatura ambiente durante 15 min. Las muestras se filtran con succión, y el pocillo se lava 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). A continuación se añade sustrato cromógeno (100 µl/pocillo), se incuba 30 min en oscuridad a temperatura ambiente, se añade solución de detención (100 µl/pocillo) y se mide la formación de color a 492 nm (lector Sapphire Plate).

3.b.2) Parámetros para la disfunción de órganos

- Se determinan distintos parámetros, debido a lo cual pueden sacarse conclusiones sobre la limitación de la función de distintos órganos internos mediante la toma de LPS, y puede calcularse el efecto terapéutico de las sustancias de ensayo. La sangre con citrato o, dado el caso, la sangre con litio-heparina, se centrifuga y se determinan los parámetros a partir del plasma. Típicamente, se hacen constar los parámetros siguientes: creatinina, urea, aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT), bilirrubina total, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína total, albúmina total y fibrinógeno. Los valores proporcionan información sobre la función del riñón, del hígado, de la circulación y de los vasos.

3.b.3) Parámetros para la inflamación

La medición de la reacción de inflamación desencadenada por endotoxina puede determinarse mediante el aumento de los mediadores de inflamación en plasma, por ejemplo, interleucinas (1,6,8 y 10), factor alfa de necrosis tumoral o quimioatrayente monocítico de proteína 1. Para ello pueden usarse ELISA o el sistema Luminex.

3.c) Actividad antitumoral

- Los compuestos según la invención pueden analizarse en modelos de cáncer, por ejemplo en modelos humanos de cáncer de mama en ratones inmunodeficientes (véase: 5. Even-Ram y col., Nature Medicine, 1988, 4, 909-914).

3.d) Actividad antiangiogénica

- Los compuestos según la invención pueden analizarse en modelos *in vitro* o *in vivo* para determinar la angiogénesis (véase: Caunt y col., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2003, 10, 2097-21 02; Haralabopoulos y col., Am JPhysiol, 1997, 0239-0245; Tsopanoglou y col., JBC, 1999, 274, 23969-23976; Zania y col., JPET, 2006, 318, 246-254).

3.e) Actividad moduladora de la presión arterial y la frecuencia cardíaca

- Los compuestos según la invención pueden analizarse en modelos *in vivo* para determinar su actividad sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Para ello se dotan ratas (por ejemplo Wistar) con unidades de radiotelemetría implantable y se usa un sistema electrónico de adquisición y almacenamiento de datos (Data Sciences, MN, Estados Unidos) constituido por una unidad de transductor/transmisor que puede implantarse de forma crónica con un catéter relleno de líquido. El transmisor se implanta en el hueco peritoneal y el catéter sensor se posiciona en la aorta descendente. Los compuestos según la invención pueden administrarse (por ejemplo por vía oral o intravenosa). Para el tratamiento se mide la presión arterial y la frecuencia cardíaca de animales no tratados y tratados y se asegura que se encuentran en el intervalo de 131-142 mmHg y 279-321 pulsaciones/minuto. Se administra intravenosamente el péptido activador de PAR-1 (SFLRN; por ejemplo a dosis de entre 0,1 y 5 mg/kg). La presión arterial y la frecuencia cardíaca se miden en distintos intervalos temporales y periodos con y sin péptido activador de PAR-1 y con y sin un compuesto según la invención (véase: Cicala C y col., The FASEB Journal, 2001, 15, 1433-5; Stasch JP y col., British Journal of Pharmacology 2002, 135, 344-355).

4.) Determinación de la solubilidadPreparación de la solución de partida (solución inicial):

- 5 Al menos 1,5 mg de la sustancia de ensayo se pesan con exactitud en un vial en V Wide Mouth de rosca de 10 mm (empresa Glastechnik Gräfenroda GmbH, Art.-Nº. 8004-WM-H/V15µ) con tapón roscado y septo, se añade DMSO a una concentración de 50 mg/ml y se agita durante 30 minutos por medio de un Vortexer.

Preparación de la solución de calibración:

Los pasos de pipeteado necesarios se realizan en una placa de pocillos profundos (DWP) de 96 pocillos de 1,2 ml por medio de un robot de manejo de líquidos. Como disolventes se usa una mezcla de acetonitrilo/agua 8:2.

- 10 *Preparación de la solución de partida para la solución de calibración (solución madre):* A 10 µl de la solución inicial se añaden 833 µl de la mezcla de disolventes (concentración = 600 µg/ml) y se homogeneiza. Se preparan para cada sustancia de ensayo diluciones 1:100 en DWP separadas y se homogeneiza de nuevo.

Solución de calibración 5 (600 ng/ml): A 30 µl de la solución madre se añaden 270 µl de la mezcla de disolventes y se homogeneiza.

- 15 *Solución de calibración 4 (60 ng/ml):* A 30 µl de la solución de calibración se añaden 270 µl de la mezcla de disolventes y se homogeneiza.

Solución de calibración 3 (12 ng/ml): A 100 µl de la solución de calibración se añaden 400 µl de la mezcla de disolventes y se homogeneiza.

Solución de calibración 2 (1,2 ng/ml): A 30 µl de la solución de calibración se añaden 270 µl de la mezcla de disolventes y se homogeneiza.

- 20 *Solución de calibración 1 (0,6 ng/ml):* A 150 µl de la solución de calibración se añaden 150 µl de la mezcla de disolventes y se homogeneiza.

Preparación de las soluciones de muestra:

- 25 Los pasos de pipeteado necesarios se realizan en una DWP de 96 pocillos de 1,2 ml por medio de un robot de manejo de líquidos. A 10,1 µl de la solución madre se añaden 1000 µl de tampón PBS a pH 6,5. (tampón PBS a pH 6,5: 61,86 g de cloruro de sodio, 39,54 g de dihidrogenofosfato de sodio y 83,35 g de lejía de hidróxido de sodio 1 N se pesan en un matraz aforado de 1 litro, se rellenan con agua y se agita durante 1 hora. De esta solución se añaden 500 ml a un matraz aforado de 5 litros y se rellena con agua. Se ajusta a pH 6,5 con lejía de hidróxido de sodio 1 N).

Realización:

- 30 Los pasos de pipeteado necesarios se realizan en una DWP de 96 pocillos de 1,2 ml por medio de un robot de manejo de líquidos. Las soluciones de muestra preparadas se agitan durante 24 horas a 1.400 rpm por medio de un agitador que puede templarse a 20 °C. De esta solución se toman en cada caso 180 µl y se transfieren a un tubo de centrifugación Beckman de polialómero. Esta solución se centrifuga durante 1 hora a aproximadamente 223.000 x g. De cada solución de muestra se toman 100 µl de sobrenadante y se diluye 1:10 y 1:1.000 con tampón de PBS 6,5.

- 35 Analítica:

- 40 Las muestras se analizan por medio de HPLC/EM-EM. La cuantificación se realiza mediante una curva de calibración de cinco puntos del compuesto de ensayo. La solubilidad se expresa en mg/l. Secuencia de análisis: 1) blanco (mezcla de disolventes); 2) solución de calibración de 0,6 ng/ml; 3) solución de calibración de 1,2 ng/ml; 4) solución de calibración de 12 ng/ml; 5) solución de calibración de 60 ng/ml; 6) solución de calibración de 600 ng/ml; 7) blanco (mezcla de disolventes); 8) solución de muestras 1:1000; 9) solución de muestras 1:10.

Procedimiento HPLC/EM-EM:

- 45 HPLC: Agilent 1100, bomba cuaternaria (G1311A), muestreador automático CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Oasis HLB 20 mm x 2.1 mm, 25 µ; temperatura: 40 °C; eluyente A: agua + 0,5 ml de ácido fórmico/l; eluyente B: acetonitrilo + 0,5 ml ácido fórmico/l; caudal: 2,5 ml/min; tiempo de parada: 1,5 min; gradiente: 0 min 95 % de A, 5 % de B; rampa: 0-0,5 min 5 % de A, 95 % de B; 0,5-0,84 min 5 % de A, 95 % de B; rampa: 0,84-0,85 min 95 % de A, 5 % de B; 0,85-1,5 min 95 % de A, 5 % de B.

EM/EM: EM/EM WATERS Quattro Micro Tandem; interfaz API Z-Spray; separador de entrada HPLC-EM 1:20; medición en modo ESI.

C) Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Las sustancias según la invención pueden transformarse en las preparaciones farmacéuticas del modo siguiente:

Comprimido:

Composición:

- 5 100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de la curvatura 12 mm.

Preparación:

- 10 La mezcla del compuesto del Ejemplo 1, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con estearato de magnesio durante 5 minutos.

Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido: véase anteriormente).

Suspensión oral:

Composición:

- 15 1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana) (empresa FMC, Estados Unidos) y 99 g de agua.

A una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol y a la suspensión se añade el compuesto del Ejemplo 1. La adición de agua se realiza con agitación. Hasta completar la hinchazón del Rhodigel, se agita durante aproximadamente 6 h.

- 20 **Solución de aplicación intravenosa:**

Composición:

1 mg del compuesto del Ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyección.

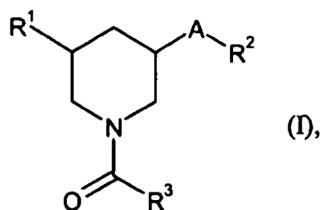
Preparación:

El compuesto del Ejemplo 1 se disuelve con agitación junto con el polietilenglicol 400 en el agua.

- 25 La solución se filtra de forma estéril (diámetro de poro: 0,22 µm) y se rellena en condiciones asépticas en frasquitos de infusión termoesterilizados. Éstos se rellenan con la infusión y se cierran con tapas rebordeadas.

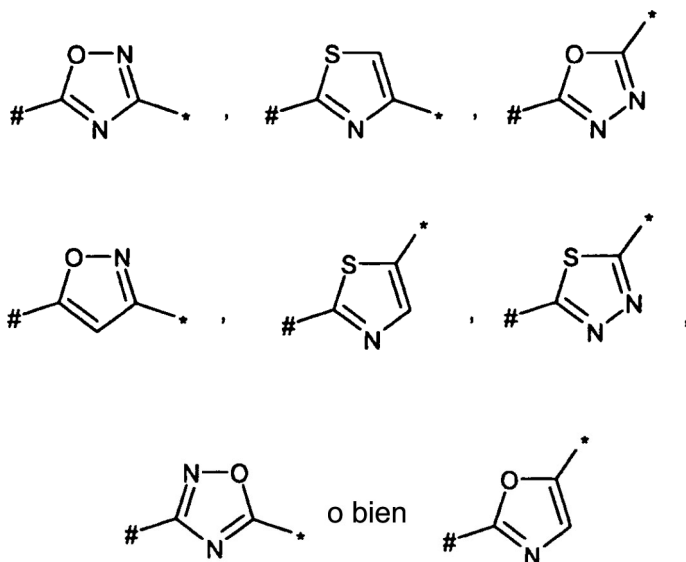
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



en la que

5 A representa un grupo de la fórmula



en la que

10 # es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a $\mathbb{R}^2$,

R¹ representa fenilo,

15 pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, metilsulfonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆,

pudiendo estar el alcoxi C₂-C₄ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metoxi y etoxi,

y

20 pudiendo estar el cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno y alquilo C₁-C₄,

R^2 representa hidrógeno, trifluorometilo, aminometilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcóxicarbonilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciclopentenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo, 1,3-benzodioxolilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o piridilaminocarbonilo,

5 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, amino, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_6 , alcóxicarbonilamino C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

10 pudiendo estar el alquilamino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por alcoxi C_1-C_4 y alquilamino C_1-C_6 ,

y

15 pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, alcoxi C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , alquilcarboniloxi C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alcóxicarbonilo C_1-C_4 , alcóxicarbonilamino C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilamino C_3-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo, fenoxi, heteroarilo de 5 ó 6 miembros y heteroariltio 5 ó 6 miembros,

20 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo, el fenoxi y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroximetilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

R^3 representa alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

25 pudiendo estar el alquilo, el alcoxi C_2-C_6 y el alquilamino sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_1-C_4 ,

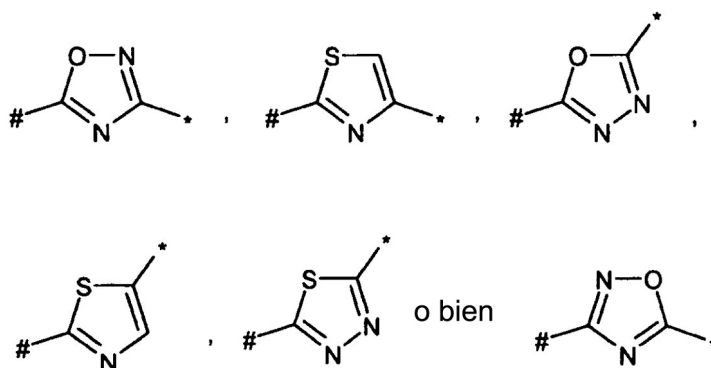
y

30 pudiendo estar el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, oxo, hidroxilo, amino, aminometilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, monofluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_6 , alcóxicarbonilo C_1-C_4 y alquilaminocarbonilo C_1-C_4 ,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

A representa un grupo de la fórmula



35

en la que

es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a R²,

R¹ representa fenilo,

- 5 estando el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, isopropilo y metoxi,

R² representa metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, terc-butilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidropiridinilo, fenilo, 1,3-benzodioxolilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo o pirazinilo,

- 10 pudiendo estar el azetidino, el oxetano, el pirrolidino, el tetrahidropiridinilo, el fenilo, el tienilo, el furanilo, el pirrolilo, el tiazolilo, el isoxazolilo, el imidazolilo, el triazolilo, el piridilo, el pirimidinilo y el pirazinilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi y etilamino,

- 15 pudiendo estar el etilamino sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por metoxi y dimetilamino,

y

pudiendo estar el metilo y el etilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, amino, metoxi, etoxi, isopropoxi, dialquilamino, metilsulfonilo, ciclopropilamino, morfolinilo, fenilo y fenoxi,

- 20 pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroximetilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

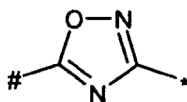
R³ representa terc-butilo, N-metil-N-etilamino, metoxialquilamino, ciclopropilo, ciclopentilo, azetidino, 3,3-difluoroazetidino, 3-hidroxiacetidinilo, 3-metilacetidinilo, 3-metoxiacetidinilo, 3-dimetilaminoacetidinilo, pirrolidino, 3,3-difluoropirrolidino-1-ilo, 3-hidroxipirrolidino-1-ilo, 3-aminopirrolidino-1-ilo, 4,4-difluoropiperidino-1-ilo, 4-hidroxi-piperidino-1-ilo, 4-aminopiperidino-1-ilo, 4-cianopiperidino-1-ilo, 3-metoxipiperidino-1-ilo, tiazolidinilo, morfolin-4-ilo, 2,2-dimetilmorfolin-4-ilo, 2-oxopipenazino-1-ilo o 3-oxo-4-metil-pipenazino-1-ilo,

- 25

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

A representa un grupo de la fórmula



- 30 ,

en la que

es el punto de unión al anillo de piperidina,

y

* es el punto de unión a R²,

- 35 R¹ representa fenilo,

estando el fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo y etilo,

R² representa metilo, etilo o isopropilo,

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

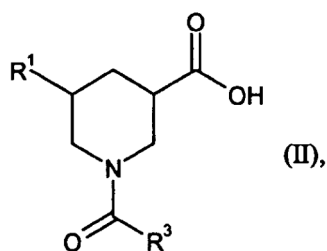
R^3 representa 3-hidroxiazetidino, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-ciano-piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

5 4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los sustituyentes $-R^1$ y $-A-R^2$ se encuentran en posición cis uno con respecto a otro.

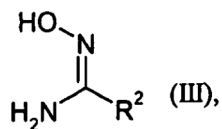
5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales según la reivindicación 1, caracterizado porque o bien

[A] un compuesto de la fórmula



10 en la que

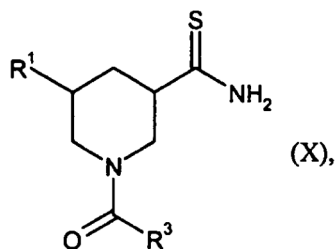
R^1 y R^3 presentan el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



en la que

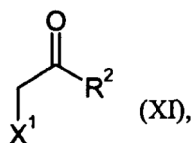
15 R^2 presenta el significado indicado en la reivindicación 1,
o bien

[B] un compuesto de la fórmula



en la que

20 R^1 y R^3 presentan el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



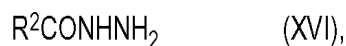
en la que

R^2 presenta el significado indicado en la reivindicación 1, y

X^1 representa cloro o bromo

5 o bien

[C] un compuesto de la fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



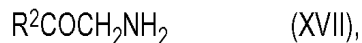
en la que

R^2 presenta el significado indicado en la reivindicación 1,

10 en presencia de cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo

o bien

[D] un compuesto de la fórmula (II) en la primera etapa se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



en la que

15

R^2 presenta el significado indicado en la reivindicación 1,

en presencia de cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo ,

y en la segunda etapa se hace reaccionar con reactivo de Lawesson

o bien

20 [E] un compuesto de la fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XVII) en presencia de cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo

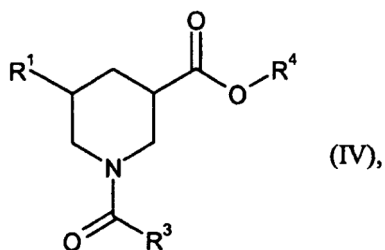
o bien

[F] un compuesto de la fórmula (II) en la primera etapa se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XVI) en presencia de cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo y en la segunda etapa se hace reaccionar con reactivo de Lawesson

25

o bien

[G] un compuesto de la fórmula

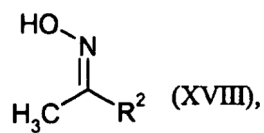


en la que

R¹ y R³ presentan el significado indicado en la reivindicación 1, y

R⁴ representa metilo o etilo, se hace reaccionar

5 con un compuesto de la fórmula

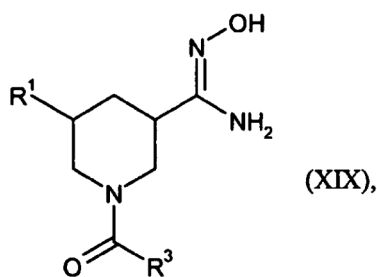


en la que

R² tiene el significado indicado en la reivindicación 1, en presencia de butil-litio

o bien

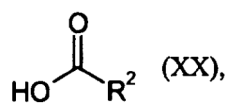
10 [H] un compuesto de la fórmula



en la que

R¹ y R³ presentan el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar

con un compuesto de la fórmula



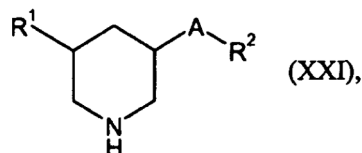
15

en la que

R² presenta el significado indicado en la reivindicación 1,

o bien

[J] un compuesto de la fórmula



en la que

- 5 A, R¹ y R² presentan el significado indicado en la reivindicación 1,

en la primera etapa se hace reaccionar con cloroformiato de 4-nitrofenilo y en la segunda etapa se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



en la que

- 10 R³ presenta el significado indicado en la reivindicación 1.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

- 15 8. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiocirculatorias, enfermedades tromboembólicas y/o de enfermedades tumorales.

9. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para impedir la coagulación de la sangre *in vitro*.

10. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

- 20 11. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con otro principio activo.

12. Medicamento según la reivindicación 10 u 11 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiocirculatorias, enfermedades tromboembólicas y/o de enfermedades tumorales.

- 25 13. Procedimiento para impedir la coagulación de la sangre *in vitro*, caracterizado porque se añade una cantidad con actividad anticoaguladora de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.