



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 663**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06779899 .1**

96 Fecha de presentación : **17.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1912979**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2008**

54

Título: **Derivados de fenil-[3-(3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-1-il)-metanona y compuestos relacionados como moduladores alostéricos positivos de los receptores de glutamato metabotrópicos.**

30

Prioridad: **18.05.2005 GB 0510141**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2011

73

Titular/es: **ADDEX PHARMA S.A.**
12, chemin des Aulx
1228 Plan-lès-Ouates, Geneva, CH

72

Inventor/es: **Gagliardi, Stefania;**
Le Poul, Emmanuel;
Lingard, Lain;
Palombi, Giovanni;
Poli, Sonia, Maria y
Rocher, Jean-Philippe

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 367 663 T3

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

Derivados de fenil-{3-(3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-1-il}-metanona y compuestos relacionados como moduladores alostéricos positivos de los receptores de glutamato metabotrópicos

Campo de la Invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I-B como se define en la Reivindicación 1 como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos – de subtipo 5 ("mGluR5") que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central tales como por ejemplo, el deterioro cognitivo, los síntomas tanto positivos como negativos en la esquizofrenia así como otros trastornos del sistema nervioso central o periférico en los que está implicado el subtipo mGluR5 del receptor metabotrópico de glutamato. La invención también se refiere al uso de compuestos y composiciones farmacéuticas en la prevención o el tratamiento de tales enfermedades en las que está implicado mGluR5.

Antecedentes de la Invención

El glutamato, el transmisor aminoácido principal en el sistema nervioso central de mamíferos (SNC), media la neurotransmisión sináptica excitadora a través de la activación de los receptores-canales receptores de glutamato ionotrópicos (iGluR, es decir NMDA, AMPA y kainato) y los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR). Los iGluR son responsables de la transmisión excitadora rápida (Nakanishi S et al., (1998) *Brain Res Brain Res Rev.*, 26:230-235) mientras los mGluR tienen un papel más modulador que contribuye al ajuste de la eficacia sináptica. El glutamato realiza numerosas funciones fisiológicas tales la potenciación a largo plazo (LTP), un proceso que se cree que subyace al aprendizaje y la memoria pero también a la regulación cardiovascular, la percepción sensorial, y el desarrollo de plasticidad sináptica. Además, el glutamato juega un papel importante en la patofisiología de diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas, especialmente cuando se produce un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica.

Los mGluR son receptores transmembrana de siete dominios acoplados a proteína G. Los ocho miembros de la familia se clasifican en tres grupos (Grupos I, II y III) de acuerdo con su homología de secuencia y sus propiedades farmacológicas (Schoepp DD et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476). La activación de los mGluR conduce a una gran variedad de respuestas intracelulares y la activación de diferentes cascadas transduccionales. Entre los miembros de mGluR, el subtipo mGluR5 tiene gran interés para contrapesar el déficit o los excesos de la neurotransmisión en las enfermedades neuropsiquiátricas. El mGluR5 pertenece al Grupo I y su activación inicia las respuestas celulares a través de mecanismos mediados por proteínas G. El mGluR5 está acoplado a la fosfolipasa C y estimula la hidrólisis de fosfoinosítido y la movilización de calcio intracelular.

Se ha demostrado que las proteínas mGluR5 están localizadas en elementos post-sinápticos adyacentes a la densidad post-sináptica (Lujan R et al. (1996) *Eur J Neurosci.* 8:1488-500; Lujan R et al. (1997) *J Chem Neuroanat.*, 13:219-41) y son detectadas raramente en los elementos pre-sinápticos (Romano C et al. (1995) *J Copf Neurol.* 355:455-69). Los receptores mGluR5 pueden modificar por lo tanto las respuestas post-sinápticas a los neurotransmisores o regular la liberación de neurotransmisores.

En el SNC, los receptores mGluR5 son abundantes principalmente en el córtex, el hipocampo, el núcleo caudado-putamen y el núcleo accumbens. Puesto que se ha demostrado que estas áreas cerebrales están implicadas en la emoción, los procesos motivacionales y en numerosos aspectos de la función cognitiva, se ha pronosticado que los moduladores de mGluR5 tienen interés terapéutico.

Se han sugerido una variedad de indicaciones clínicas potenciales como dianas para el desarrollo de moduladores de mGluR selectivos del subtipo. Estas incluyen la epilepsia, el dolor neuropático e inflamatorio, numerosos trastornos psiquiátricos (p. ej. ansiedad y esquizofrenia), trastornos del movimiento (p. ej. enfermedad de Párkinson), neuroprotección (ictus y lesión cefálica), migraña y adicción/dependencia de drogas (para revisiones, véanse Brauner-Osborne H et al. (2000) *J Med Chem.* 43:2609-45; Bordi F y Ugolini A. (1999) *Prog Neurobiol.* 59:55-79; Spooren W et al. (2003) *Behav Pharmacol.* 14:257-77).

La hipótesis de la hipofunción del sistema glutamatérgico según se refleja por la función del receptor de NMDA como una supuesta causa de la esquizofrenia ha recibido un apoyo creciente en los últimos años (Goff DC y Coile JT (2001) *Am J Psychiatry*, 158:1367-1377; Carlsson A et al. (2001) *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 41:237-260 para una revisión). La evidencia que implica la disfunción de la neurotransmisión glutamatérgica se apoya en el descubrimiento de que los antagonistas del subtipo NMDA del receptor de glutamato pueden reproducir la gama completa de síntomas así como la manifestación fisiológica de la esquizofrenia tal como la hipofrontalidad, el deterioro de la inhibición prepulso y el aumento de la liberación de dopamina subcortical. Además, estudios clínicos han sugerido que la frecuencia alélica de mGluR5 está asociada con la esquizofrenia entre ciertas cohortes (Devon RS et al. (2001) *Mol Psychiatry.* 6:311-4) y que se ha encontrado un aumento del mensaje de mGluR5 en las capas

de células piramidales corticales del cerebro esquizofrénico (Ohnuma T et al. (1998) *Brain Res Mol Brain Res.* 56:207-17).

5 La implicación de mGluR5 en trastornos neurológicos y psiquiátricos está apoyada por la evidencia que muestra que la activación in vivo de los mGluR del grupo I induce una potenciación de la función del receptor de NMDA en una variedad de regiones cerebrales principalmente a través de la activación de los receptores mGluR5 (Mannaioni G et al. (2001) *Neurosci.* 21:5925-34; Awad H et al. (2000) *J Neurosci* 20:7871-7879; Pisani A et al (2001) *Neuroscience* 106:579-87; Benquet P et al (2002) *J Neurosci.* 22:9679-86).

10 El papel del glutamato en los procesos de memoria también se ha establecido firmemente durante la pasada década (Martin SJ et al. (2000) *Annu. Rev. Neurosci.* 23:649-711; Baudry M y Linch G. (2001) *Neurobiol Learn Mem.*, 76:284-297). El uso de ratones mutantes con mGluR5 anulado ha apoyado firmemente un papel de mGluR5 en el aprendizaje y la memoria. Estos ratones muestran una pérdida selectiva en las dos tareas de aprendizaje espacial y memoria, y una reducción de LTP CA1 (Lu et al. (1997) *J. Neurosci.*, 17:5196-5205; Schulz B et al. (2001) *Neuropharmacology.* 41:1-7; Jia Z et al. (2001) *Physiol Behav.*, 73:793-802; Rodrigues et al. (2002) *J Neurosci.*, 22:5219-5229).

20 El descubrimiento de que mGluR5 es responsable de la potenciación de las corrientes mediadas por el receptor de NMDA aumenta la posibilidad de que agonistas de este receptor pudieran ser útiles como agentes potenciadores de la cognición, pero también como agentes antipsicóticos novedosos que actúan selectivamente potenciando la función del receptor de NMDA.

25 La activación de los NMDAR potenciaría los NMDAR hipofuncionales en circuitos neuronales relevantes para la esquizofrenia. Los datos in vivo recientes sugieren fuertemente que la activación de mGluR5 puede ser un enfoque novedoso y eficaz para tratar el deterioro cognitivo y los síntomas tanto positivos como negativos en la esquizofrenia (Kinney GG et al. (2002) 43:292).

30 El receptor mGluR5 está siendo considerado por lo tanto como una diana de fármaco potencial para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos que incluyen enfermedades tratables a este respecto que son los Trastornos de Ansiedad, los Trastornos Atencionales, los Trastornos Alimentarios, los Trastornos del Estado de Ánimo, los Trastornos Psicóticos, los Trastornos Cognitivos, los Trastornos de Personalidad y los Trastornos relacionados con Sustancias.

35 La mayoría de los moduladores de la función de mGluR5 actuales se han desarrollado como análogos estructurales de glutamato, quisqualato o fenilglicina (Schoepp DD et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476) y ha sido un gran reto desarrollar moduladores de mGluR5 activos y selectivos in vivo que actúen en el sitio de unión del glutamato. Una nueva vía para desarrollar moduladores selectivos es la identificación de moléculas que actúan a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor mediante la unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado.

40 Moduladores alostéricos positivos de los mGluR han emergido recientemente como entidades farmacológicas novedosas que ofrecen esta atractiva alternativa. Este tipo de molécula se ha descubierto para mGluR1, mGluR2, mGluR4, y mGluR5 (Knoflach F et al. (2001) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98:13402-13407; O'Brien JA et al. (2003) *Mol Pharmacol.* 64:731-40; Johnson K et al. (2002) *Neuropharmacology* 43:291; Johnson MP et al. (2003) *J Med Chem.* 46:3189-92; Marino MJ et al. (2003) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100(23):13668-73; para una revisión véanse Mutel V (2002) *Expert Opin. Ther. Patents* 12:1-8; Kew JN (2004) *Pharmacol Ther.* 104(3):233-44; Johnson MP et al (2004) *Biochem Soc Trans.* 32:881-7). Se describieron DFB y moléculas relacionadas como moduladores alostéricos positivos de mGluR5 in vitro pero con poca potencia (O'Brien JA et al. (2003) *Mol. Pharmacol.* 64:731-40). Se han patentado derivados de benzamida (documento WO 2004/087048; O'Brien JA (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 309:568-77) y recientemente se han descrito derivados de aminopirazol como moduladores alostéricos positivos de mGluR5 (Lindsley et al. (2004) *J. Med. Chem.* 47:5825-8; documento WO 2005/087048). Entre los derivados de aminopirazol, se ha demostrado que CDPPB tiene efectos de tipo actividad antipsicótica in vivo en modelos de comportamiento en rata (Kinney GG et al. (2005) *J Pharmacol Exp Ther* 313:199-206). Este informe coincide con la hipótesis de que la potenciación alostérica de mGluR5 puede proporcionar un enfoque novedoso para el desarrollo de agentes antipsicóticos. Recientemente se han descrito una serie novedosa de moduladores alostéricos positivos de los receptores mGluR5 (documento WO 2005/044797). La Publicación internacional publicación WO 99/45006 de Pfizer Inc. describe derivados de oxadiazolilpiperidina como inhibidores de la enzima rotamasa. Se han descrito varias clases de compuestos de aril- y heteroariloxadiazol: documento US 04/106607, documento WO 03/056823, documento WO 02/72570, documento GB 1164572, documento FR 6671).

60 Ninguno de los compuestos descritos específicamente están relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente invención.

Técnica Anterior

Los siguientes documentos han sido citados en los informes de investigación Internacionales y Europeos:

- 5 D1: Documento WO 2005/009988 A (Euro Celtique SA)
 D2: Documento WO 2004/058754 A (Euro Celtique SA)
 D3: Documento WO 2004/029044 A (Euro Celtique SA)
 D4: Documento WO 2004/014902 A2 (Astrazeneca AB)
 D5: Documento WO 03/093236 A (Euro Celtique SA)
 10 D6: Documento WO 2004/048334 A (Pfizer Prod Inc)
 D7: Documento WO 03/093297 A2 (Exelixis Inc)
 D8: Documento WO 03/037888 A (Mitsubishi Pharma Corp; Sanofi Sinthelabo)
 D9: Documento WO 03/027080 A (Mitsubishi Pharma Corp; Sanofi Sinthelabo)
 D10: Documento EP-A1-1 300 396 (Eisai Co Ltd)
 15 D11: Documento WO 03/087304 A2 (Biogen Inc)
 D12: Database CA [Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; 1989, Vasvari-Debreczy, Lelle et al:
 "Nitrogen bridgehead compounds. Part 74, Cyclization of 2-[(2-piridylamino)methylene]succinates in ethanolic sodium
 ethoxide. Parte 2, Michael addition of piridyldihydropyrrones" XP002413099 recuperado de la Base de datos STN
 Núm. de acceso 1989:75220
 20 D13: Documento WO 2006/048771 A (Addex Pharmaceuticals SA) documento P
 D14: Documento WO 2005/044797 A (Addex Pharmaceuticals SA) documento P
 D15: Documento WO 2006/036015 A2 (Mitsubishi Pharma Corp; Sanofi Aventis) P documento
 D16: Documento WO 2005/074934 A (Merck Patent GmbH) documento P
 D17: Documento WO 2005/115389 A2 (Pfizer Prod Inc; Kehrl Marcus Eugene Jr) documento P
 25 D18: Documento WO 2006/044509 A2 (Biogen Idec Inc) documento P
 D19: Documento WO 2006/123249 A (Addex Pharmaceuticals SA) documento E
 D20: Documento WO 2006/123255 A (Addex Pharmaceuticals SA) documento E
 D21: Documento WO 2006/123257 A (Addex Pharmaceuticals SA) documento E
 D22: Documento WO 2006/065601 A2 (Merck & Co Inc) documento E

30

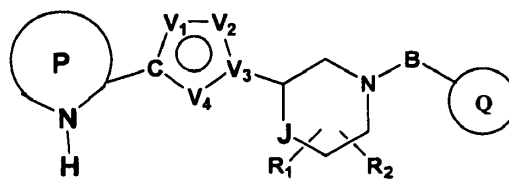
FIGURAS

La Figura 1 muestra el efecto de 10 μ M del ejemplo Núm. 1 de la presente invención sobre cultivos celulares que expresan mGluR5 cortical primario en ausencia o en presencia de glutamato 300 nM.

35

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos de fórmula general I-B

**I-B**

40

O las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos Donde R₁, R₂, P, Q, V₁, V₂, V₃, V₄, B y J se definen en la reivindicación 1.

45

La presente invención incluye los dos estereoisómeros posibles e incluye no solo los compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales.

50

Para evitar dudas se debe entender que en esta memoria "(C₁-C₆)" significa un grupo carbonado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. "(C₀-C₆)" significa un grupo carbonado que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En esta memoria "C" significa un átomo de carbono.

55

En la definición anterior, el término "alquilo C₁-C₆" incluye un grupo tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo o similares.

"Alqueno C₂-C₆" incluye un grupo tal como etenilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y similares.

"Alquinilo C₂-C₆" incluye grupo tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y similares.

"Halógeno" incluye átomos tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

5 "Cicloalquilo" hace referencia a un carbociclo sustituido opcionalmente que no contiene heteroátomos, incluye carbociclos mono-, bi-, y tricíclicos saturados, así como sistemas anulares fusionados. Tales sistemas anulares fusionados pueden incluir un anillo que está parcialmente o completamente insaturado tal como un anillo de benceno para formar sistemas anulares fusionados tales como carbociclos benzofusionados. Cicloalquilo incluye sistemas anulares fusionados tales como sistemas anulares espirofusionados. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen
10 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftaleno, adamantano, indanilo, fluorenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares.

15 "Heterocicloalquilo" hace referencia a un carbociclo sustituido opcionalmente que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre O, N, S. Éste incluye carbociclos saturados mono-, bi-, y tricíclicos, así como sistemas anulares fusionados. Tales sistemas anulares fusionados pueden incluir un anillo que es parcialmente o completamente insaturado tal como un anillo de benceno para formar sistemas anulares fusionados tales como carbociclos benzofusionados. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrotiofeno, indolina, isoquinolina y similares.

20 "Ariilo" incluye un grupo ariilo C₆-C₁₀ tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares.

"Ariilalquilo" incluye un grupo ariil(C₆-C₁₀alquilo) C₁-C₃ tal como un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 1-fenilpropilo, un grupo 2-fenilpropilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo o similares.

25 "Heteroarilo" incluye un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre para formar un anillo tal como furilo (anillo de furano), benzofuranilo (anillo de benzofurano), tienilo (anillo de tiofeno), benzotiofenilo (anillo de benzotiofeno), pirrolilo (anillo de pirrol), imidazolilo (anillo de imidazol), pirazolilo (anillo de pirazol), tiazolilo (anillo de tiazol), isotiazolilo (anillo de isotiazol), triazolilo (anillo de triazol), tetrazolilo (anillo de tetrazol), piridilo (anillo de piridina), pirazinilo (anillo de pirazina), pirimidinilo (anillo de pirimidina), piridazinilo (anillo de piridazina), indolilo (anillo de indol), isoindolilo (anillo de isoindol), benzimidazolilo (anillo de benzimidazol), grupo purinilo (anillo de purina), quinolilo (anillo de quinolina), ftalazinilo (anillo de ftalazina), naftiridinilo (anillo de naftiridina), quinoxalinilo (anillo de quinoxalina), cinnolilo (anillo de cinnolina), pteridinilo (anillo de pteridina), oxazolilo (anillo de oxazol), isoxazolilo (anillo de isoxazol), benzoxazolilo (anillo de benzoxazol), benzotiazolilo (anillo de benzotiazol), furazanilo (anillo de furazano) y similares.

35 "Heteroarilalquilo" incluye un grupo heteroarilalquilo C₁-C₃, donde los ejemplos de heteroarilo son los mismos que los ilustrados en la definición anterior, tales como un grupo 2-furilmetilo, un grupo 3-furilmetilo, un grupo 2-tienilmetilo, un grupo 3-tienilmetilo, un grupo 1-imidazolilmetilo, un grupo 2-imidazolilmetilo, un grupo 2-tiazolilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 1-quinolilmetilo o similares.

40 "Solvato" hace referencia a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (p. ej. un compuesto de fórmula I) y un disolvente. El disolvente es un disolvente farmacéuticamente aceptable como el agua preferiblemente; tal disolvente puede interferir en la actividad biológica del soluto.

45 "Opcionalmente" significa que el evento o los eventos descritos con posterioridad pueden ocurrir o no, e incluye tanto el evento o los eventos, que ocurren, y los eventos que no ocurren.

50 El término "sustituido" hace referencia a la sustitución con el sustituyente o los sustituyentes nombrados, permitiéndose los grados de sustitución múltiples a no ser que se establezca lo contrario.

55 Los compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos de fórmula I-C, I-D, I-E, II-A, II-B y II-C como se define en las reivindicaciones o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los compuestos específicamente preferidos son:

60 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (2,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-piridin-4-il-metanona
 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.

5 La presente invención se refiere a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I o los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, resultando afectados o facilitados dicho tratamiento o dicha prevención por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR5 y particularmente de los moduladores alostéricos positivos.

15 La presente invención se refiere a compuestos y composiciones útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso periférico y central tales como la tolerancia o la dependencia, la ansiedad, la depresión, enfermedades psiquiátricas tales como la psicosis, el dolor inflamatorio o neuropático, el deterioro de la memoria, la enfermedad de Alzheimer, la isquemia, el abuso y la adicción de fármacos.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que proporcionan alrededor de 0,01 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones se pueden administrar por medio de cualquier ruta adecuada. Por ejemplo oralmente en forma de cápsulas, parenteralmente en forma de soluciones para inyectables, tópicamente en forma de ungüentos o lociones, ocularmente en forma de una loción ocular, rectalmente en forma de supositorios.

20 Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por medio de métodos convencionales en la técnica; la naturaleza de la composición farmacéutica empleada dependerá de la ruta de administración deseada. La dosis diaria total usualmente oscila de aproximadamente 0,05 a 2000 mg.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

30 Los compuestos de fórmula general I-B se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se representa en parte por medio de los esquemas de síntesis siguientes. En todos los esquemas descritos más abajo, se entiende que se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos de síntesis orgánica convencionales (Green T.W. y Wuts P.G.M. (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley et Sons). Estos grupos se eliminan en una fase conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que resultan fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección del procedimiento así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deberán concordar con la preparación de los compuestos de fórmula I-B.

40 El compuesto se puede representar como una mezcla de enantiómeros, que se puede resolver en los enantiómeros *R* o *S* individuales puros. Si por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto, éste se puede preparar por medio de síntesis asimétrica, o por medio de derivación con un agente auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional alcalino tal como amino, o un grupo funcional ácido tal como carboxilo, esta resolución se puede realizar convenientemente por medio de cristalización fraccionada de diferentes disolventes, de las sales de los compuestos con un ácido ópticamente activo o mediante otros métodos conocidos en la literatura, p. ej. cromatografía en columna quiral.

50 La resolución del producto final, un intermedio o una sustancia de partida se puede realizar por medio de cualquier método adecuado conocidos en la técnica como describen Eliel E.L., Wilen S.H. y Mander L.N. (1984) Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience.

Muchos de los compuestos heterocíclicos de fórmula I-B se pueden preparar utilizando rutas sintéticas bien conocidas en la técnica (Katrizky A.R. y Rees C.W. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

El producto de la reacción se puede aislar y purificar empleando técnicas convencionales, tales como extracción, cromatografía, cristalización, destilación, y similares.

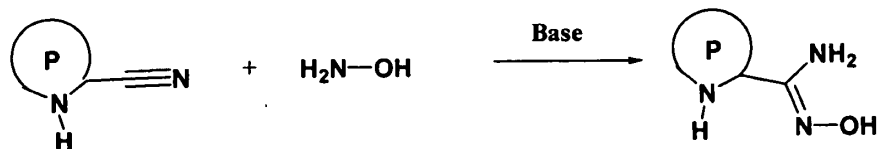
60 Los compuestos de fórmula I-B donde W es un anillo de piperidina sustituido en la posición 3 se pueden preparar de acuerdo con las secuencias sintéticas ilustradas en los Esquemas 1-4.

Donde

P es un anillo heterocíclico con una funcionalidad N-H como se ha definido antes
 Q es arilo o heteroarilo como se ha descrito antes
 B representa -C(=O-alquilo C₀-C₂).

- 5 La amidoxima sustancia de partida se puede preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se representa en parte por medio del Esquema 1 de síntesis siguiente,

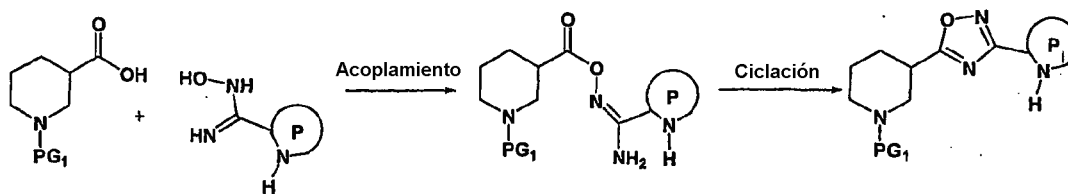
Esquema 1



- 10 A su vez, un derivado de nitrilo (por ejemplo 4-fluoro-bencilnitrilo) se hace reaccionar con hidroxilamina en condiciones neutras o alcalinas tales como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares en un disolvente adecuado (p. ej. alcohol metílico, alcohol etílico). La reacción prosigue por lo general permitiendo que la temperatura de reacción se caliente lentamente de la temperatura ambiente a un intervalo de temperatura de 70°C hasta 80°C inclusive durante un período de tiempo de alrededor de 1 hora a 48 horas inclusive (véanse por ejemplo Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; et al; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; et al.; Sinth. Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 y véase: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 y sus referencias para la reacción en condiciones neutras).

20

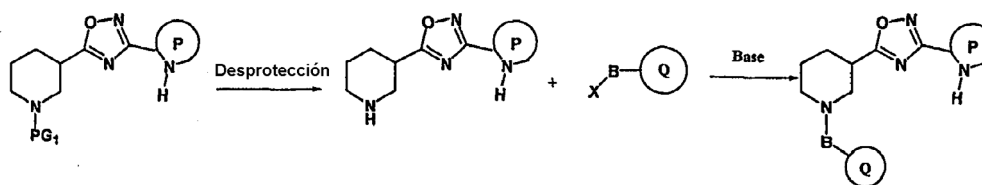
Esquema 2



- 25 El derivado de amidoxima sustituido (descrito en el esquema 1) se puede convertir en un derivado de acil-amidoxima utilizando el enfoque esbozado en el esquema 2. En el Esquema 2, PG₁ es un grupo protector de amino tal como terc-Butiloxycarbonilo, Benciloxycarbonilo, Etoxicarbonilo, Bencilo y similares. La reacción de acoplamiento se puede promover por medio de agentes de acoplamiento conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tales como EDCI (1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC(N,N'-Diciclohexilcarbodiimida), en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, en un disolvente adecuado (p. ej. tetrahydrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Por lo general, también puede estar presente en la mezcla de reacción un co-catalizador tal como HOBT (Hidroxi-benzotriazol), HOAT (1-Hidroxi-7-azabenzotriazol). La reacción prosigue por lo general a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente a 60°C inclusive durante un período de tiempo de alrededor de 2 horas a 12 horas para producir la acil-amidoxima intermedia. La reacción de ciclación se puede efectuar térmicamente en un intervalo de temperatura de alrededor de 80°C a alrededor de 150°C durante un período de tiempo en el intervalo de alrededor de 2 horas a 18 horas (véanse por ejemplo Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; et al.; Chem.Pharm.Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120 - 122). El producto de la reacción se puede aislar y purificar empleando técnicas convencionales, tales como extracción, cromatografía, cristalización, destilación, y similares.

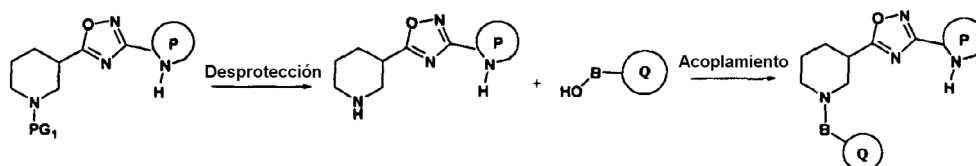
- 40 La etapa final se puede efectuar por medio de un procedimiento descrito en el esquema 3 o por medio de un procedimiento descrito en el esquema 4.

Esquema 3



Como se ha mostrado en el esquema 3, los grupos protectores PG₁ se eliminan utilizando métodos convencionales. En el Esquema 3, B se define como antes, X es halógeno, por ejemplo el derivado de piperidina se hace reaccionar con un cloruro de aril o heteroaril acilo utilizando métodos que resultan fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La reacción se puede promover por medio de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina en un disolvente adecuado (p. ej. tetrahydrofurano, diclorometano). La reacción prosigue por lo general permitiendo que la temperatura de reacción se temple lentamente de 0°C hasta la temperatura ambiente durante un período de tiempo de alrededor de 4 a 12 horas.

Esquema 4



Como se ha mostrado en el esquema 4, los grupos protectores PG₁ se eliminan utilizando métodos convencionales. La reacción de acoplamiento se puede promover por medio de agentes de acoplamiento conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tales como EDCI (1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC(N,N'-Diciclohexilcarbodiimida) o por medio de agentes de acoplamiento soportados por polímeros tales como carbodiimida soportada por polímero (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, en un disolvente adecuado (p. ej. tetrahydrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Por lo general, también puede estar presente en la mezcla de reacción un co-catalizador tal como HOBT (1-Hidroxi-benzotriazol), HOAT (1-Hidroxi-7-azabenzotriazol) y similares. La reacción prosigue por lo general a temperatura ambiente durante un período de tiempo de alrededor de 2 horas a 12 horas.

Los compuestos de fórmula II-B donde J es a CH₂ y R₁, R₂ son H se pueden preparar de acuerdo con las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 5.

Donde

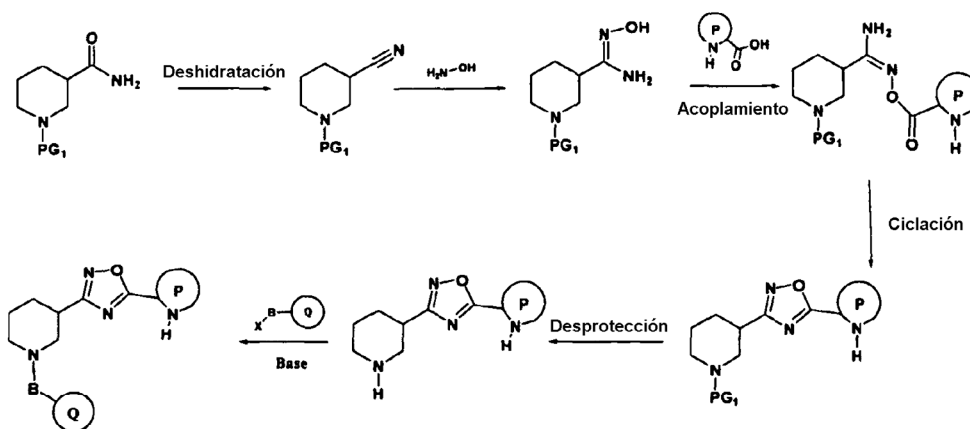
P es un anillo heterocíclico con una funcionalidad N-H como la definida anteriormente

Q es arilo o heteroarilo como se ha descrito antes

B representa -C(=O)-alquilo C₀-C₂.

El anillo de oxadiazol descrito más abajo se prepara siguiendo rutas sintéticas bien conocidas en la técnica (Katritzky A.R. y Rees C.W. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

Esquema 5



5 El derivado de nitrilo de partida se hace reaccionar con hidroxilamina en condiciones neutras o alcalinas tales como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares en un disolvente adecuado (*p. ej.* alcohol metílico, alcohol etílico). La reacción prosigue por lo general permitiendo que la temperatura de reacción se caliente lentamente de la temperatura ambiente a un intervalo de temperatura de 70°C hasta 80°C inclusive durante un período de tiempo de alrededor de 1 hora a 48 horas inclusive (véanse por ejemplo. Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; et al; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, 10 Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Fournier, Jean; et al.; Synth. Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 y véase: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 y sus referencias para la reacción en condiciones neutras).

15 El derivado de amidoxima sustituido (descrito en el esquema 5) se puede convertir en un derivado de acil-amidoxima utilizando el enfoque esbozado en el Esquema 1. En el Esquema 1, PG₁ es un grupo protector de amino tal como *tert*-Butiloxicarbonilo, Benciloxicarbonilo, Etoxicarbonilo, Bencilo y similares. La reacción de acoplamiento se puede promover por medio de agentes de acoplamiento conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tales como EDCI (1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC(N,N'-Diciclohexilcarbodiimida), en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, en un disolvente adecuado (*p. ej.* tetrahidrofurano, 20 diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Por lo general, también puede estar presente en la mezcla de reacción un co-catalizador tal como HOBT (Hidroxi-benzotriazol), HOAT (1-Hidroxi-7-azabenzotriazol). La reacción prosigue por lo general a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente a 60°C inclusive durante un período de tiempo de alrededor de 2 horas a 12 horas para producir la acil-amidoxima intermedia. La reacción de ciclación se puede realizar térmicamente templando la mezcla de reacción sin la purificación de la acil-amidoxima intermedia en un intervalo de temperatura de alrededor de 80°C a alrededor de 150°C durante un período de tiempo en el intervalo de alrededor de 2 horas a 18 horas (véanse por ejemplo Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori; Miyata, Keiji; et al.; Chem.Pharm.Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120 - 122). Por otra parte la acil-amidoxima se puede aislar y purificar empleando técnicas convencionales y a continuación ciclar. La reacción 25 ciclación se lleva a cabo por lo general en condiciones alcalinas tales como trietilamina, diisopropil-etilamina, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares en un disolvente adecuado (*p. ej.* acetonitrilo, dioxano). La reacción prosigue por lo general en un intervalo de temperatura de alrededor de 80°C a alrededor de 150°C durante un período de tiempo en el intervalo de alrededor de 2 horas a 18 horas.

35 El producto de la reacción se puede aislar y purificar empleando técnicas convencionales, tales como extracción, cromatografía, cristalización, destilación, y similares.

A continuación, el grupo protector PG₁ se elimina utilizando métodos convencionales. En el Esquema 5, B se define como antes, X es halógeno o hidroxilo; por ejemplo el derivado de piperidina se hace reaccionar con un cloruro de aril- o heteroaril-acilo utilizando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La reacción 40 se puede promover por medio de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina en un disolvente adecuado (*p. ej.* tetrahidrofurano, diclorometano). La reacción prosigue por lo general permitiendo que la temperatura de reacción se temple lentamente de 0°C a la temperatura ambiente durante un período de tiempo de alrededor de 4 a 12 horas.

45 Cuando X es OH, la reacción de acoplamiento se puede promover por medio de agentes de acoplamiento conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tales como EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), DCC(N,N'-

5 diciclohexil-carbodiimida) o por medio de agentes de acoplamiento soportados por polímeros tales carbodiimida soportada por polímero (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropil-etilamina, en un disolvente adecuado (p. ej. tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dioxano). Por lo general, también puede estar presente en la mezcla de reacción un co-catalizador tal como HOBT (1-hidroxi-benzotriazol), HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol) y similares. La reacción prosigue por lo general a temperatura ambiente durante un período de tiempo de alrededor de 2 horas a 12 horas.

10 Los compuestos de la invención que tienen naturaleza alcalina pueden formar una amplia gama de sales farmacéuticamente aceptables diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Estas sales se pueden preparar fácilmente tratando los compuestos alcalinos con una cantidad esencialmente equivalente a ácido mineral u orgánico elegido en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol, etanol o isopropanol (véanse Stahl P.H., Wermuth C.G., Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use, Wiley, 2002).

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Los datos físicos dados para los compuestos ilustrados coinciden con la estructura asignada de esos compuestos.

EJEMPLOS

20 A no ser que se indique lo contrario, todas las sustancias de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

Específicamente, en los ejemplos y a lo largo de la memoria se pueden utilizar las siguientes abreviaturas.

g (gramos)	rt (temperatura ambiente)
mg (miligramos)	MeOH (metanol)
mL (mililitros)	
µl (microlitros)	Hz (Hertzios)
M (molar)	LCMS (Cromatografía Líquida-Espectro de Masas)
MHz (megahertzios)	HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Presión)
mmoles (milimoles)	RMN (Resonancia Magnética Nuclear)
Min (minutos)	¹ H (protón)
AcOEt (acetato de etilo)	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sodio)
K ₂ CO ₃ (carbonato de potasio)	MgSO ₄ (sulfato de magnesio)
CDCl ₃ (cloroformo deuterado)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
EDCI.HCl (1-3(Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidrocloreuro)	RT (Tiempo de Retención)
EtOH (alcohol etílico)	NaOH (hidróxido de sodio)
% (porcentaje)	h (hora)
DCM (diclorometano)	HCl (ácido clorhídrico)
DIEA (diisopropiletilamina)	n-BuLi (n-butil litio)
Pf (punto de fusión)	THF (tetrahidrofurano)

25 Todas las referencias a la salmuera remiten a una disolución acuosa saturada de NaCl. A no ser que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a no ser que se indique lo contrario.

30 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un equipo Bruker 500 MHz o Bruker 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ unidades). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzio (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint (quintuplete), m (multiplete).

Los LCMS se registraron en las siguientes condiciones:

35 Método A) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Columna Waters XTerra MS C 18 (50 x 4,6 mm, 2,5 µm). Velocidad de flujo 1 mL/min Fase móvil: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA al 0,05%, fase B = agua/CH₃CN =

- 5/95 + TFA al 0,05%. 0 - 1 min (A: 95%, B: 5%), 1 - 4 min (A: 0%, B: 100%), 4 - 6 min (A: 0%, B: 100%), 6 - 6,1 min (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detección UV: Matriz de Fotodiodos Waters 996, 200 – 400 nm.
- Método B) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Columna Waters XTerra MS C₁₈ (50 x 4,6 mm, 2,5 µm). Velocidad de flujo 1,2 mL/min Fase móvil: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA al 0,05%, fase B = agua/CH₃CN = 5/95 + TFA al 0,05%. 0 - 0,8 min (A: 95%, B: 5%), 0,8 - 3,3 min (A: 0%, B: 100%), 3,3 - 5 min (A: 0%, B: 100%), 5 - 5,1 min (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detección UV: Matriz de Fotodiodos Waters 996, 200 - 400 nm.
- Método C) Bomba 515, 2777 Sample Manager, Micromass ZQ Cuadropolo sencillo (Waters). Columna 2,1 x 50 mm acero inoxidable cargada con 3,5 µm de SunFire RP C - 18 (Waters); velocidad de flujo 0,25 mL/min razón de división MS:residuo/ 1:4; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + TFA al 0,1%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,1%. 0 - 1,0 min (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0 min (A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0 min (A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12 min (A: 98%, B: 2%); detección UV longitud de onda 254 nm; Volumen de inyección: 5 µl
- Método D) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Columna Waters Symmetry C₁₈ (75 x 4,6 mm, 3,5 µm). Velocidad de flujo 1,5 ml/min. Fase móvil: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA al 0,05%, fase B = agua/CH₃CN = 5/95 + TFA al 0,05%. 0 - 0,5 min (A: 95%, B: 5%), 0,5 - 7 min (A: 0%, B: 100%), 7 - 8 min (A: 0%, B: 100%), 8 - 8,1 min (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detección UV: Matriz de Fotodiodos Waters 996, 200 - 400 nm.
- Método E) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Columna Waters Symmetry C₁₈ (75 x 4,6 mm, 3,5 µm). Velocidad de flujo 1,5 ml/min. Fase móvil: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA al 0,05%, fase B = agua/CH₃CN = 5/95 + TFA al 0,05%. 0 - 0,1 min (A: 95%, B: 5%), 6 min (A: 0%, B: 100%), 6 - 8 min (A: 0%, B: 100%), 8,1 min (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detección UV: Matriz de Fotodiodos Waters 996, 200 - 400 nm.
- Método F) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Columna Waters Symmetry C₁₈ (75 x 4,6 mm, 3,5 µm). Velocidad de flujo 1,0 ml/min. Fase móvil: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA al 0,05%, fase B = agua/CH₃CN = 5/95 + TFA al 0,05%. 0 - 1 min (A: 95%, B: 5%), 11 min (A: 0%, B: 100%), 11 - 12 min (A: 0%, B: 100%), 12,1 min (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detección UV: Matriz de Fotodiodos Waters 996, 200 - 400 nm.
- Método G) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Columna Waters Atlantis C₁₈ (75 x 4,6 mm, 3,0 µm). Velocidad de flujo 1,5 ml/min. Fase móvil: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA al 0,05%, fase B = agua/CH₃CN = 5/95 + TFA al 0,05%. 0 - 0,5 min (A: 95%, B: 5%), 5,5 min (A: 0%, B: 100%), 5,5 - 8 min (A: 0%, B: 100%), 8,1 min (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detección UV: Matriz de Fotodiodos Waters 996, 200 - 400 nm.
- Método H) Sistema UPLC Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Cuadropolo sencillo (Waters). Columna 2,1*50 mm acero inoxidable cargada con 1,7 µm de Acquity UPLC - BEH; velocidad de flujo 0,50 ml/min; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + TFA al 0,05%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,05%. 0 - 0,1 min (A: 95%, B: 5%), 1,6 min (A: 0%, B: 100%), 1,6 - 1,9 min (A: 0%, B: 100%), 2,4 min (A: 95%, B: 5%); longitud de onda UV de detección 254 nm.
- Método I) Sistema UPLC Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Cuadropolo sencillo (Waters). Columna 2,1*50 mm acero inoxidable cargada con 1,7 µm de Acquity UPLC - BEH; velocidad de flujo 0,50 ml/min; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + TFA al 0,05%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,05%. 0 - 0,3 min (A: 95%, B: 5%), 3,3 min (A: 0%, B: 100%), 3,3 - 3,9 min (A: 0%, B: 100%), 4,4 min (A: 95%, B: 5%); longitud de onda UV de detección 254 nm.
- Método L) Sistema UPLC Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Cuadropolo sencillo (Waters). Columna 2,1*50 mm acero inoxidable cargada con 1,7 µm de Acquity UPLC - BEH; velocidad de flujo 0,50 ml/min; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + TFA al 0,05%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,05%. 0 - 0,1 min (A: 95%, B: 5%), 3,1 min (A: 0%, B: 100%), 3,1 - 3,9 min (A: 0%, B: 100%), 4,4 min (A: 95%, B: 5%); longitud de onda UV de detección 254 nm.
- Método M) Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Columna Waters Symmetry C₁₈ (75 x 4,6 mm, 3,5 µm). Velocidad de flujo 1,0 ml/min. Fase móvil: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA al 0,05%, fase B = agua/CH₃CN = 5/95 + TFA al 0,05%. 0 - 0,1 min (A: 95%, B: 5%), 9 min (A: 0%, B: 100%), 9 - 12 min (A: 0%, B: 100%), 12,1 min (A: 95%, B: 5%). T= 35°C; detección UV: Matriz de Fotodiodos Waters 996, 200 - 400 nm.
- Método N) Sistema HPLC: Waters Acquity, Detector MS: Waters ZQ2000, Columna: Acquity UPLC - BEH C₁₈ 50 x 2,1 mm x 1,7µm; velocidad de flujo 0,4 ml/min; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + 0,1 % TFA, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + 0,1 % TFA. 0 - 0,25 min (A: 98%, B: 2%), 0,25 - 4,0 min (A: 0%, B: 100%), 4,0 - 5,0 min (A: 0%, B: 100%), 5,1 - 6 min (A: 98%, B: 2%); longitud de onda UV de detección 254 nm.
- Método O) Sistema HPLC: Waters Acquity, Detector MS: Waters ZQ2000, Columna: Acquity UPLC - BEH C₁₈ 50 x 2,1 mm x 1,7µm; velocidad de flujo 0,6 ml/min; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + TFA al 0,1%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,1%. 0 - 0,25 min (A: 98%, B: 2%), 3,30 min (A: 0%, B: 100%), 3,3 - 4,0 min (A: 0%, B: 100%), 4,1 min (A: 98%, B: 2%); longitud de onda UV de detección 254 nm.
- Método P) Sistema HPLC: Waters Acquity, Detector MS: Waters ZQ2000, Columna: Acquity UPLC - BEH C₁₈ 50 x 2,1 mm x 1,7 µm; velocidad de flujo 0,3 ml/min; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + TFA al 0,1%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,1%. 0 - 0,5 min (A: 98%, B: 2%), 2,0 min (A: 20%, B: 80%), 6,0 min (A: 0%, B: 100%), 6,0 - 9,5 min (A: 0%, B: 100%), 9,6 min (A: 98%, B: 2%), 9,6 - 11,0 min (A: 98%, B: 2%); longitud de onda UV de detección 254 nm.
- Método Q) Bomba 1525u (Waters), 2777 Sample Manager, Micromass ZQ2000 Cuadropolo sencillo (Waters); Detector PDA: 2996 (Waters). Columna 2,1*30 mm acero inoxidable cargada con 3,0 µm de Luna C₁₈; velocidad de flujo 0,25 ml/min razón de división MS :residuo/ 1:4; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + TFA al 0,1%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,1%. 0 - 1,0 min (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0 min

(A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0 min (A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12 min (A: 98%, B: 2%); longitud de onda UV de detección 254 nm; Volumen de inyección: 5 µl.

Método R): Bomba 1525u (Waters), 2777 Sample Manager, Micromass ZQ2000 Cuadripolo sencillo (Waters); Detector PDA: 2996 (Waters). Columna: Fusion RP - C₁₈, 20 x 2 mm x 2 µm; velocidad de flujo 0,25 ml/min razón de división MS:residuo/ 1:4; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + TFA al 0,1%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,1%. 0 - 1,0 min (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0 min (A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0 min (A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12 min (A: 98%, B: 2%); longitud de onda UV de detección 254 nm; Volumen de inyección: 5 µl.

Método S): Bomba 1525u (Waters), 2777 Sample Manager, Micromass ZQ2000 Cuadripolo sencillo (Waters); Detector PDA: 2996 (Waters). Columna: Acquity UPLC - BEH C₁₈ 50 x 2,1 mm x 1,7µm; velocidad de flujo 0,25 ml/min razón de división MS :residuo/ 1:4; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + TFA al 0,1%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,1%. 0 - 1,0 min (A: 98%, B: 2%), 1,0 - 5,0 min (A: 0%, B: 100%), 5,0 - 9,0 min (A: 0%, B: 100%), 9,1 - 12 min (A: 98%, B: 2%); longitud de onda UV de detección 254 nm; Volumen de inyección: 5 µl.

Método T): Bomba 1525u (Waters), 2777 Sample Manager, Micromass ZQ2000 Cuadripolo sencillo (Waters); Detector PDA: 2996 (Waters). Columna: Ascentis 100 x 2,1 mm x 3µm; velocidad de flujo 0,3 ml/min; fase móvil: fase A = agua/acetonitrilo 95/5 + TFA al 0,1%, fase B = agua/acetonitrilo 5/95 + TFA al 0,1%. 0 - 0,5 min (A: 98%, B: 2%), 2,0 min (A: 20%, B: 80%), 6,0 min (A: 0%, B: 100%), 6,0 - 9,5 min (A: 0%, B: 100%), 9,6 min (A: 98%, B: 2%), 9,6 - 11,0 min (A: 98%, B: 2%); longitud de onda UV de detección 254 nm.

Todos los espectros de masas se tomaron con métodos de ionización por electropulverización (ESI).

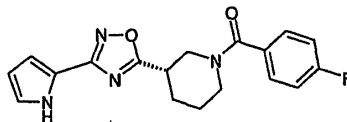
La mayoría de las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina sobre placas de gel de sílice Macherey-Nagel de 0,25 mm (60F-2254), visualizadas con luz UV. La cromatografía en columna instantánea se realizó sobre gel de sílice (malla 220-440, Fluka).

La determinación del punto de fusión se realizó en un aparato Buchi B-540.

El horno de microondas utilizado es un aparato de Biotage (Optimizer[®] equipado con una sonda interna que controla la temperatura de reacción y la presión, y mantiene la temperatura deseada mediante control computarizado.

Ejemplo 1

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



1 (A) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico

A una disolución de 1H-pirrol-2-carbonitrilo (0,110 mL, 1,3 mmoles) en EtOH (2 mL), se le añadió hidroxilamina (disolución acuosa al 50% en peso, 0,318 mL, 5,2 mmoles) a temperatura ambiente y la disolución se agitó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar N-Hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamidina que se utilizó inmediatamente para la siguiente etapa.

Una mezcla de N-Hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (1,3 mmoles), ácido S-1-Boc-piperidin-3-carboxílico (0,3 g, 1,3 mmoles), EDCI.HCl (0,374 g, 1,95 mmoles) y HOBT (0,2 g, 1,3 mmoles) en dioxano (6 mL) se agitó durante 2 h. a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, a continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y DCM (20 mL), las fases se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (20 mL x 2 veces) y con NaOH 1N (20 mL x 2 veces).

La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación del producto bruto por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH/ 99/1/) produjo 0,11 g de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico. Rendimiento: 26%; (aceite de color pardo); LCMS (RT): 5,45 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 318,2 (MH⁺).

55 Hidrocloruro 1(B) (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

El éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (0,11 g, 0,35 mmoles) se disolvió en dioxano (2 mL) y 2 mL de HCl 4N (disolución en dioxano) se añadieron gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 1h. El disolvente se evaporó a presión reducida para

proporcionar 76 mg (rendimiento: cuantitativo) de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: cuantitativo; (sólido de color pardo); LCMS (RT): 0,65 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 218,2 (MH+).

5

1(C) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

A una suspensión de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (76 mg, 0,35 mmoles) en diclorometano seco (15 mL), se le añadieron gota a gota trietilamina (0,12 mL, 0,87 mmoles) y cloruro de 4-fluorobenzilo (0,045 mL, 0,38 mmoles) a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La disolución se trató a continuación con NaOH 1N (10 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (5 mL) y con salmuera (5 mL), a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2) para producir 80 mg del compuesto del título.

10

15

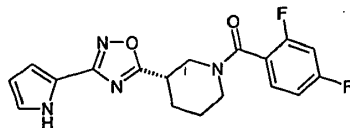
Rendimiento: 58% (polvo de color blanco); pf = 130 - 135°C; $[\alpha]_D^{20} = +118,13$ (c = 1,02, MeOH); LCMS (RT): 6,63 min (Método O); MS (ES+) produjo m/z: 341,2 (MH+).

RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 11,52 (s ancho, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,35 (ddd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 2,24 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,63 (m, 1H).

20

Ejemplo 2

(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



25

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1(B)). El compuesto final se purificó por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento 20% (aceite de color pardo); LCMS (RT): 6,59 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 359,1 (MH+).

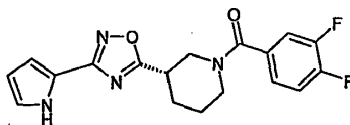
30

RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 11,53 (s ancho, 1H); 7,46 (ddd, 1H); 7,25 (ddd, 1H); 7,14 (ddd, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 4,35 (s ancho, 1H); 3,91 (s ancho, 1H); 3,52 (dd, 1H); 3,40-3,18 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,62 (m, 1H).

Ejemplo 3

35

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



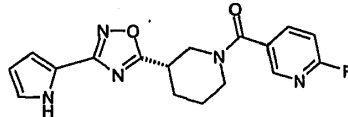
40

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1(B)). El compuesto final se purificó por medio de HPLC preparativa.

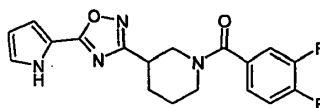
Rendimiento: 25% (aceite de color pardo); LCMS (RT): 6,65 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 359,1 (MH+).

45

RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 11,54 (s ancho, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,41-3,23 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,64 (m, 1H).

Ejemplo 4**(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

5 Una mezcla de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (0,1 g, 0,39 mmoles, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1(B)), ácido 6-Fluoronicotínico (66 mg, 0,47 mmoles), HOAT (80 mg, 0,59 mmoles), PS-DCC (ex Argonaut Technologies, 0,66 g, 0,79 mmoles, carga: 1,2 mmoles/g) y TEA (0,14 mL, 1 mmoles) en diclorometano seco (10 mL) se mantuvo durante la noche bajo sacudimiento orbital (IKA Vibrax VXR).
 10 La resina se separó por medio de filtración y se lavó repetidamente con diclorometano; el producto filtrado se lavó con HCl 1N (10 mL x 2 veces), con NaOH 1N (ac.) (10 mL x 2 veces) y con salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: AcOEt/Hexano 7/3) para producir 28 mg de (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona.
 15 Rendimiento: 23% (sólido de color blanco); pf = 131-132°C; $[\alpha]_D^{20} = +45,54$ (c = 0,67, MeOH); LCMS (RT): 7,04 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 342,2 (MH+).
 RMN 1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 11,54 (s ancho, 1H); 8,32 (m, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,22 (ddd, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,44 - 3,28 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

Ejemplo 5**(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona****5(A) Éster terc-butílico de ácido 3-carbamoil=piperidin-1-carboxílico**

30 Se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (0,96 mL, 6,89 mmoles) y a continuación cloroformiato de etilo (0,69 mL, 7,23 mmoles) a una disolución de ácido 1-Boc-piperidin-3-carboxílico (1,58 g, 6,89 mmoles) en cloroformo (10 mL), en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min a 0°C, se hizo burbujear NH₃ (gas) en la disolución a lo largo de 1h. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió NaHCO₃ al 5% (ac) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
 35 Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 3,31 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 229,0 (MH+).

5(B) Éster terc-butílico de ácido 3-ciano-piperidin-1-carboxílico

40 Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (0,64 mL, 6,89 mmoles) a 0°C a una disolución de éster terc-butílico de ácido 3-carbamoil-piperidin-1-carboxílico (1,58 g, 6,89 mmoles) en piridina (15 mL), en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la disolución se lavó con HCl al 10% (2 veces). Las fases se separaron y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida.
 45 El compuesto del título se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
 Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 4,48 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 211,1 (MH+).

5(C) Éster terc-butílico de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidin-1-carboxílico

50 Una disolución de éster terc-butílico de ácido 3-ciano-piperidin-1-carboxílico (1,4 g, 6,89 mmoles) e hidroxilamina acuosa (50% en agua, 1,7 mL, 27,5 mmoles) en etanol (15 mL) se sometió a reflujo durante 2h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 2,71 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 244,0 (MH+).
 55

5(D) Éster terc-butílico de ácido 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

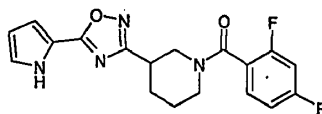
Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidin-1-carboxílico (0,4 g, 1,6 mmoles), ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (182 mg, 1,6 mmoles), HOBT (248 mg, 1,6 mmoles), EDCI.HCl (0,47 g, 2,5 mmoles) y trietilamina seca (0,461 mL, 3,29 mmoles) en dioxano seco (4 mL) se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 20h, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a continuación a reflujo durante 5h y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 mL) y acetato de etilo (15 mL), las fases se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 mL, dos veces), Na₂CO₃ 1N (10 mL, dos veces) y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 4:1) para producir el compuesto del título puro (110 mg). Rendimiento: 38%; LCMS (RT): 5,54 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 319,1 (MH+).

Hidrocloruro de 5(E) 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

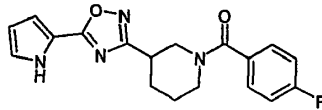
A una disolución de éster terc-butílico de ácido 3-[5-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (0,110 g, 0,35 mmoles) en diclorometano (5 mL), se le añadieron 1,5 mL de HCl 4N (disolución en dioxano) a 0°C y se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 2,25 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 219,1 (MH+).

5(F) (3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

A una suspensión de hidrocloruro de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (88 mg, 0,35 mmoles) en diclorometano seco (5 mL), se le añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (145 µL, 1 mmoles) y cloruro de 3,4-difluorobenzoilo (52 µL, 0,4 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La disolución se trató a continuación con agua (5 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con posterioridad con HCl 0,5 N (10 mL, 2 veces), NaHCO₃ al 5% (10 mL, dos veces), a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente éter de petróleo:AcOEt 1:1) para proporcionar 49 mg del compuesto del título. Rendimiento: 70% (sólido de color blanco); pf = 177°C; LCMS (RT): 6,88 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 359,1 (MH+). RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 12,02 (s ancho, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,12 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,34 (dd, 1H); 3,22 (ddd, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Ejemplo 6**(2,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5(F), partiendo de hidrocloruro de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 5(E)). La purificación del compuesto final se realizó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: Hexano:AcOEt 1:1) Rendimiento: 61% (sólido de color blanco); pf = 151°C; LCMS (RT): 7,11 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 359,1, RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 12,02 (s ancho, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,12 (m, 2H); 6,96 (d, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,57 (m ancho, 1H); 3,95 (m ancho, 1H); 3,44 - 3,13 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96 - 1,74 (m, 2H); 1,59 (m, 1H).

Ejemplo 7**(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

5

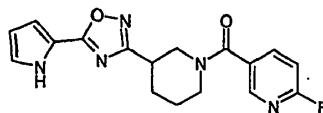
El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5(F), partiendo de hidrocloreto de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 5(E)). La purificación del compuesto final se realizó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: Hexano : AcOEt 1:1)

10 Rendimiento: 52% (sólido de color blanco); pf = 158°C; LCMS (RT): 6,88 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 341,2 (MH+).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆), δ (ppm): 12,03 (s ancho, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,12 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,32 (dd, 1H); 3,19 (ddd, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 8**(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

20



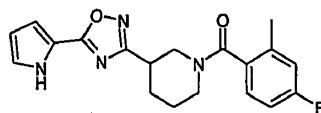
25 Una mezcla de hidrocloreto de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (50 mg, 0,2 mmoles; preparado como se ha descrito en el Ejemplo 5(E)), ácido 6-fluoro-nicotínico (32 mg, 0,23 mmoles), EDCI.HCl (56 mg, 0,3 mmoles), HOBT (44 mg, 0,3 mmoles) y TEA (0,083 mL, 0,59 mmoles) en DCM (3 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 mL) y acetato de etilo (10 mL), las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2 N (5 mL x 2 veces) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente a presión reducida produjo un sólido bruto que se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 1:1).

30 Rendimiento: 56% (sólido de color blanco); pf = 143°C; LCMS (RT): 6,44 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 342,1 (MH+).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆), δ (ppm): 12,03 (s ancho, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,21 (ddd, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,46 - 3,21 (m, 2H); 3,13 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97 - 1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 9**(4-Fluoro-2-metil-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

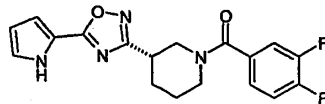
40



45 El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, utilizando ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico como ácido de elección y partiendo de hidrocloreto de 3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 5(E)). La purificación del compuesto final se realizó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 1:1)

Rendimiento: 43% (sólido de color blanco); pf = 203°C; LCMS (RT): 6,68 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 355,2 (MH+).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆), δ (ppm): 12,02 (s ancho, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,15-6,92 (m, 4H); 6,30 (dd, 1H); 4,56 (m ancho, 1H); 3,79 (m ancho, 1H); 3,32 (dd, 1H); 3,21 - 2,99 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 2,19 (m, 1H); 1,96 - 1,72 (m, 2H); 1,58 (m, 1H).

Ejemplo 10**(3,4-Difluorofenil)-[3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il]-metanona**

5

10(A) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-carbamoil-piperidin-1-carboxílico

Se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (1,21 mL, 8,72 mmoles) y a continuación cloroformato de etilo (0,8 mL, 8,30 mmoles) a una disolución de ácido (S)-1-Boc-piperidin-3-carboxílico (2 g, 8,72 mmoles) en cloroformo (40 mL), en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min a 0°C, se hizo burbujear NH₃ (gas) en la disolución a lo largo de 1h. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió NaHCO₃ (ac) al 5% y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 3,31 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 229,0 (MH+).

10(B) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-ciano-piperidin-1-carboxílico

Se añadió gota a gota a 0°C oxiclورو de fósforo (812 µL, 8,72 mmoles) a una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-carbamoil-piperidin-1-carboxílico (2 g, 8,72 mmoles) en piridina (20 mL), en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la disolución se lavó con HCl al 10% (2 veces). Las fases se separaron y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El compuesto del título se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 4,48 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 211,1 (MH+).

10(C) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-(N-Hidroxicarbamimidoil)-piperidin-1-carboxílico

Una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-ciano-piperidin-1-carboxílico (1,8 g, 8,72 mmoles) e hidroxilamina acuosa (50% en agua, 2,1 mL, 34,88 mmoles) en etanol (20 mL) se sometió a reflujo durante 2h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 2,71 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 244,0 (MH+).

10(D) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidin-1-carboxílico (0,4 g, 1,6 mmoles), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 10(C), ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (182 mg, 1,6 mmoles), HOBt (248 mg, 1,6 mmoles), EDCI.HCl (0,47 g, 2,5 mmoles) y trietilamina seca (0,461 mL, 3,29 mmoles) en dioxano seco (4 mL) se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 20h, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a continuación a reflujo durante 5h y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 mL) y acetato de etilo (15 mL), las fases se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 mL, dos veces), Na₂CO₃ 1N (10 mL, dos veces) y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 4:1) para producir el compuesto del título puro (110 mg).

Rendimiento: 35%; LCMS (RT): 5,55 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 319,1 (MH+).

10(E) Hidrocloruro de (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

A una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (0,110 g, 0,35 mmoles) en diclorometano (5 mL), se le añadieron 1,5 mL de HCl 4 N (disolución en dioxano) a 0°C y se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

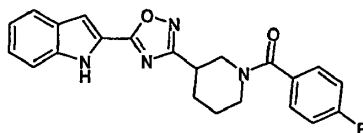
Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 2,25 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 219,1 (MH+).

10(F) (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

A una suspensión de hidrocloreto de (S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (88 mg, 0,35 mmoles) en diclorometano seco (5 mL), se le añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (145 µL, 1 mmoles) y cloruro de 3,4-difluorobenzoilo (52 µL, 0,4 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La disolución se trató a continuación con agua (5 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con posterioridad con HCl 0,5 N (10 mL, 2 veces), NaHCO₃ al 5% (10 mL, dos veces), a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente éter de petróleo:AcOEt 1:1) para proporcionar 49 mg del compuesto del título.

Rendimiento: 48% (sólido de color blanco); pf = 168°C; LCMS (RT): 6,42 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 359,2 (MH+).

RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 12,02 (s ancho, 1H); 7,50 - 7,38 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 7,12 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,34 (dd, 1H); 3,22 (ddd, 1H); 3,10 (ddd, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97 - 1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 11**(4-Fluoro-fenil)-(3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-metanona****11(A) Éster terc-butílico de ácido 3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico**

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 3-(N-hidroxicarbamidiloil)-piperidin-1-carboxílico (0,3 g, 1,2 mmoles, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 5(C)), ácido 1H-indol-2-carboxílico (0,2 g, 1,2 mmoles), HOBT (0,17 g, 1,2 mmoles), EDCI.HCl (0,71 g, 3,7 mmoles) y DIEA seca (0,631 mL, 3,7 mmoles) en acetonitrilo seco (10 mL) se templó a 130°C durante 30 minutos en un horno de microondas. El disolvente se evaporó a presión reducida y a continuación el residuo se diluyó con agua (15 mL) y acetato de etilo (15 mL), las fases se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 mL, dos veces), Na₂CO₃ 1 N (10 mL, dos veces) y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo 4:1) para producir el compuesto del título puro (120 mg).

Rendimiento: 27%; LCMS (RT): 6,47 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 369,1 (MH+).

11(B) Hidrocloreto de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10(E) partiendo de éster terc-butílico de ácido 3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 11(A)).

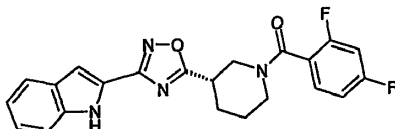
Rendimiento: cuantitativo (polvo de color blanco); LCMS (RT): 3,06 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 269,1 (MH+).

11(C) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10(F), utilizando hidrocloreto de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 11(B)). La purificación del compuesto final se realizó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: Hexano : AcOEt 6:4)

Rendimiento: 64% (sólido de color blanco); pf = 199-201°C; LCMS (RT): 7,28 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 391,2 (MH+).

RMN H¹ (DMSO-d₆), δ (ppm): 12,04 (s ancho, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,48 (dd, 2H); 7,34 (dd, 1H); 7,30 (ddd, 1H); 7,23 (dd, 2H); 7,13 (ddd, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,27-3,11 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,00-1,78 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 12**(2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona****12 (A) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico**

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (A), partiendo de 1H-indol-2-carbonitrilo.

El éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico se utilizó sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo (aceite de color pardo); LCMS (RT): 6,41 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 369,1 (MH+).

12 (B) hidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (B), partiendo de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico.

Rendimiento: cuantitativo (sólido de color pardo); LCMS (RT): 2,63 min (Método B); MS (ES+) produjo m/z: 269,1 (MH+).

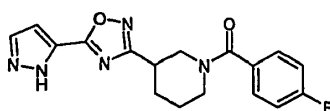
12 (C) (2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (C), partiendo de hidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol.

La (2,4-difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona se obtuvo pura después de la cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, eluyente: AcOEt: éter de petróleo 3:7).

Rendimiento: 3% (sólido de color blanco); LCMS (RT): 7,13 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 409,3 (MH+).

RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 11,67 (s ancho, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,52-7,43 (m, 2H); 7,30-7,03 (m, 5H); 4,41 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,45-3,19 (m, 2H); 2,29 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 13**(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona****13(A) Éster terc-butílico de ácido 3-[[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico**

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 3-(N-hidroxycarbamimidoyl)-piperidin-1-carboxílico (0,5 g, 2,05 mmoles, preparado como se ha descrito en 5(C)), ácido 2H-pirazol-3-carboxílico (0,23 mg, 2,05 mmoles), HOBT (0,31 mg, 2,05 mmoles), EDCI.HCl (0,59 g, 3,08 mmoles) y trietilamina seca (1,1 mL, 4 mmoles) en dioxano seco (8 mL) se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 5 h, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con DCM y se lavó con NaHCO_3 al 5% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM : MeOH 20:1,5) para proporcionar 520 mg de éster terc-butílico de ácido 3-[[5-(2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil]-piperidin-1-carboxílico (rendimiento: 75%; LCMS (RT): 3,18 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 338,06).

Una disolución de éster terc-butílico de ácido 3-[[5-(2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil]-piperidin-1-carboxílico (0,52 g, 1,54 mmoles) y trietilamina (0,43 mL, 3,086 mmoles) en dioxano (4 mL) se sometió a reflujo durante 14 h y a continuación el disolvente se eliminó parcialmente a vacío. El sólido precipitado se filtró para proporcionar 360 mg del compuesto del título

Rendimiento: 73% (sólido de color blanco); LCMS (RT): 3,5 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 320,1 (MH+).

13(B) Hidrocloruro de 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

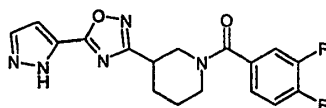
El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5(E) partiendo de éster terc-butílico de ácido 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 13(A))

Rendimiento: cuantitativo (polvo de color blanco); LCMS (RT): 1,1 min (Método C); MS (ES+) produjo m/z: 220,1 (MH+).

13(C) (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5(F), utilizando hidrocloruro de 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 13(B)). La purificación del compuesto final se realizó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt: Hexano 3:1) Rendimiento: 62% (sólido amorfo de color blanco); LCMS (T.R.): 6,90 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 342,2 (MH+).

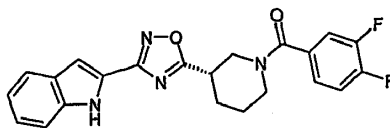
RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 13,60 (s ancho, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,92 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,27 - 3,09 (m, 2H); 2,20 (m, 1H); 1,98 - 1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 14**(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5(F), utilizando hidrocloruro de 3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 13(B)). La purificación del compuesto final se realizó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt:éter de petróleo 3:1)

Rendimiento: 54% (sólido amorfo de color blanco); LCMS (RT): 7,07 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 360,2 (MH+).

RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 13,61 (s ancho, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,51-7,39 (m, 2H); 7,27 (m, 1H); 6,92 (d, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,30 - 3,11 (m, 2H); 2,19 (m, 1H); 2,00 - 1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

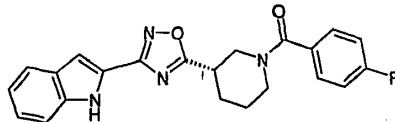
Ejemplo 15**(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (C), partiendo de hidrocloruro de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 12 (B)).

La (3,4-difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona se obtuvo pura después de la cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, eluyente: AcOEt : éter de petróleo 3:7).

Rendimiento: 13% (sólido de color blanco); pf = 93 - 94°C; LCMS (RT): 7,11 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 409,2 (MH+).

RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 11,70 (s ancho, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,53-7,42 (m, 3H); 7,28 (m, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,12 (s ancho, 1H); 7,07 (dd, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,57 (dd, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,67(m, 1H).

Ejemplo 16**(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

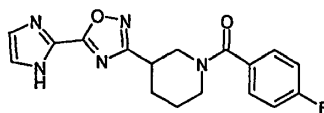
5

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (C), partiendo de hidrocloreto de 2-((S)-5-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 12 (B)).

La (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona se obtuvo pura después de la cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, eluyente: AcOEt : éter de petróleo 3:7).

Rendimiento: 18% (sólido de color blanco); LCMS (RT): 6,99 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 391,2 (MH+).
 RMN ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm): 11,70 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,48 (m, 3H); 7,28-7,18 (m, 3H); 7,12 (m, 1H); 7,07 (dd, 1H); 4,27 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,56 (dd, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,30 (ddd, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

15

Ejemplo 17**(4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

20

17(A) Éster terc-butílico de ácido 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 3-(N-hidroxicarbamidoil)-piperidin-1-carboxílico (0,25 g, 1,03 mmoles, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 5 (C)), ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (116 mg, 1,03 mmoles), HOBT (161 mg, 1,05 mmoles), EDCI.HCl (0,3 g, 1,55 mmoles) y trietilamina seca (0,29 mL, 2,05 mmoles) en DCM seco (10 mL) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. La disolución se concentró a continuación a vacío y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM : MeOH 20:1) para proporcionar 100 mg de éster terc-butílico de ácido 3-[[hidroxiimino]-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-metil]-piperidin-1-carboxílico (rendimiento: 29%; LCMS (RT): 2,54 min (Método B); MS (ES+) produjo m/z: 357,95 (MH+).

30

Una disolución de éster terc-butílico de ácido 3-[[hidroxiimino]-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-metil]-piperidin-1-carboxílico (0,1 g, 0,3 mmoles) y DIEA (0,043 mL, 0,3 mmoles) en MeCN (4 mL) se calentó durante 30 min a 150° en un tubo sellado bajo irradiación de microondas. Después de enfriar precipitó un sólido de color blanco que se recogió por medio de filtración para proporcionar 43 mg del compuesto del título.

35

Rendimiento: 45% (sólido de color blanco); LCMS (RT): 2,97 min (Método B); MS (ES+) produjo m/z: 320,1(MH+).

trifluoroacetato de 17(B) 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina.

El éster terc-butílico de ácido 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (40 mg, 0,125 mmoles), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 17 (A), se disolvió en DCM (1 mL) y se añadió TFA (1 mL). La disolución se agitó durante 30 min y a continuación el disolvente se eliminó a vacío para producir el compuesto del título en forma de una goma incolora, que se utilizó sin purificación adicional.

40

Rendimiento: cuantitativo (goma incolora); LCMS (RT): 0,65 min (Método B); MS (ES+) produjo m/z: 220,1 (MH+).

45

17(C) (4-Fluoro-fenil)-{3-[1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Se añadió cloruro de 4-fluorobenzilo (16 μL , 0,13 mmoles) a una disolución agitada de trifluoroacetato de 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19 (B)) y trietilamina (35 μL , 0,25 mmoles) en DCM seco (2 mL). La disolución se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. y a continuación se concentró a vacío. La purificación del producto bruto se realizó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: DCM:MeOH 20:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (35 mg) Rendimiento: 81% (sólido amorfo de color blanco); LCMS (RT): 5,58 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 342,1 (MH+).

50

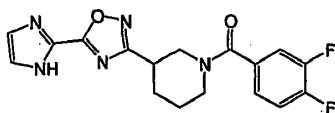
55

RMN H^1 (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 8,80 (s ancho, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,23 (dd, 2H); 4,29 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,34 (dd, 1H); 3,25-3,08 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 1,98-1,77 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Ejemplo 18

5

(3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



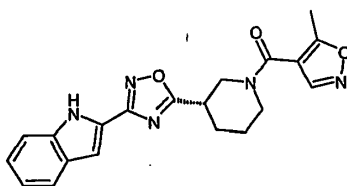
10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 17(C), partiendo de trifluoroacetato de 3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 17(B)) y cloruro de 3,4-difluorobenzilo. La purificación se realizó por medio de trituración en éter dietílico para proporcionar (3,4-difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona en forma de un sólido de color blanco.

15 Rendimiento: 60% (sólido de color blanco); pf = 148,5 - 148,9°C; LCMS (RT): 6,73 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 360,2 (MH+).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 13,51 (s ancho, 1H); 7,52 - 7,38 (m, 3H); 7,32 - 7,20 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,45 - 3,08 (m, 3H); 2,29 - 2,14 (m, 1H); 2,12 - 1,46 (m, 3H).

Ejemplo 19

{(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona



25 El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, partiendo de hidrocloreto de 2-((S)-5-Piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 12 (B)) y utilizando ácido 5-Metil-isoxazol-4-carboxílico como el ácido de elección.

30 La {(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona se obtuvo pura después de la cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM).

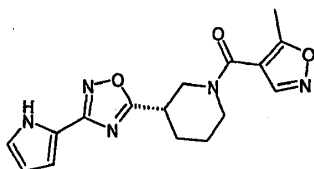
Rendimiento: 5% (Polvo de color blanco); pf = 163 - 164°C; LCMS (RT): 6,63 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 378,2 (MH+).

35 RMN H^1 (DMSO- d_6 , 373K), δ (ppm): 11,48 (s ancho, 1H); 8,54 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,07 (dd, 1H); 4,27 (dd, 1H); 3,80 (ddd, 1H); 3,63 (dd, 1H); 3,48-3,33 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 2,30 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,68 (m, 1H).

Ejemplo 20

40

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 (B)) y utilizando ácido 5-Metil-isoxazol-4-carboxílico como el ácido de elección.

45 La (5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona se obtuvo pura después de la cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo 3:7).

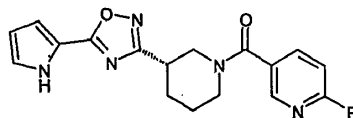
Rendimiento: 60% (Polvo de color blanco); pf = 125-127°C; $[\alpha]_D^{20} = +47,8$ (c = 0,68, MeOH); LCMS (RT): 6,01 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 328,1 (MH+).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 373K), δ (ppm): 11,32 (s ancho, 1H); 8,52 (s, 1H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,22 (m, 1H); 4,22 (dd, 1H); 3,78 (ddd, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,36 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,24 (m, 1H); 2,06 - 1,79 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 21

5

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



10 El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, partiendo de hidrocloreto de ((S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 10 (E)) y utilizando ácido 6-fluoro-piridin-3-carboxílico como el ácido de elección.

La (6-fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona se obtuvo pura después de la cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:1).

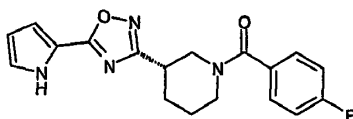
15 Rendimiento: 49% (sólido de color blanco); $pf = 147^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +118,45$ ($c = 1,005$, MeOH); LCMS (RT): 6,03 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z : 342,1 (MH+).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 12,05 (s ancho, 1H); 8,32 (m, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,21 (ddd, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97 - 1,76 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

20

Ejemplo 22

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



25

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(C), partiendo de hidrocloreto de ((S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 10 (E)) y utilizando cloruro de 4-fluorobenzilo como agente acilante.

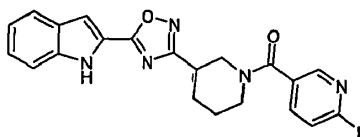
30 La (4-fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona se obtuvo pura después de la cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:1).

Rendimiento: 54% (sólido de color blanco); $pf = 181^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +108,05$ ($c = 0,975$, MeOH); LCMS (RT): 6,41 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z : 341,2 (MH+).

35 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 12,04 (s ancho, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,12 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 6,30 (dd, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,31 (dd, 1H); 3,19 (ddd, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,95 - 1,76 (m, 2H); 1,62 (m, 1H).

Ejemplo 23

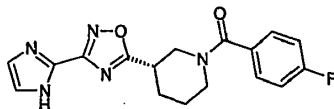
(6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



45 El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, partiendo de hidrocloreto de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 11 (B)) y utilizando ácido 6-fluoro-piridin-3-carboxílico como el ácido de elección.

Rendimiento: 51% (sólido de color blanco); $pf = 163,1-164,3^\circ\text{C}$; LCMS (RT): 7,52 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z : 392,2 (MH+).

50 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 12,07 (s ancho, 1H); 8,33 (m, 1H); 8,05 (ddd, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,30 (ddd, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,12 (dd, 1H); 4,28 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,34 - 3,16 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 1,94, (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,70 (m, 1H).

Ejemplo 24**(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

5

24(A) Amiduro de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico

Una disolución de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (200 mg, 1,78 mmoles) y cloruro de tionilo (3 mL) se sometió a reflujo durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en tolueno (5 mL), el precipitado resultante se recogió por medio de filtración y a continuación se levó con éter dietílico. El sólido se disolvió en NH₄OH (ac) conc. (3 mL) y se agitó a 10°C durante 1h, a continuación la mezcla se dejó que se templara a RT. Un sólido precipitó y se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 40°C durante 1 noche para proporcionar 72 mg de amiduro de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico.

Rendimiento: 36%; LCMS (RT): 0,62 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 112,0 (MH+).

15

24(B) N-Hidroxi-1H-imidazol-2-carboxamida

Una disolución de amiduro de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (360 mg, 3,24 mmoles) y diclorofosfato de fenilo (2 mL) se calentó a 170°C durante 8 min, en un horno de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 mL). La disolución se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 11 por medio de la adición de NaOH 10 M. Se añadió acetato de etilo y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío para proporcionar 1H-imidazol-2-carbonitrilo. Una disolución de 1H-imidazol-2-carbonitrilo y hidroxilamina (50% sol. en agua, 794 µL, 13 mmoles) en etanol (15 mL) se sometió a reflujo durante 4h. El disolvente se eliminó y la N-hidroxi-1H-imidazol-2-carboxamida bruta se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 0,62 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 127,0 (MH+).

20

25

24(C) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de N-hidroxi-1H-imidazol-2-carboxamida (3,24 mmoles), ácido S-1-Boc-piperidin-3-carboxílico (0,743 g, 3,24 mmoles), EDCI.HCl (0,932 g, 4,86 mmoles) y HOBT (0,438 g, 3,24 mmoles) en DCM (10 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se lavó con NaHCO₃ (ac), las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación del producto bruto por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 98/2) produjo un sólido que se disolvió en CH₃CN (5 mL), se añadió trietilamina (450 µL, 3,24 mmoles) y la disolución resultante se calentó a 150°C durante 1h, en un horno de microondas. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 98/2) para producir éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (50 mg).

Rendimiento: 5%; LCMS (RT): 3,21 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 342,11 (MH+).

30

35

40

24(D) Hidrocloruro de (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

A una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (50 mg, 0,157 mmoles) en diclorometano (1 mL), se le añadió a 0°C 1 mL de HCl 4N (disolución en dioxano) y se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo.

45

50

24(E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1(C), partiendo de hidrocloruro de (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina y utilizando cloruro de 4-fluorobenzilo como agente acilante. La purificación mediante HPLC preparativa produjo (4-fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 12% (aceite incoloro); LCMS (RT): 5,34 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 342,2 (MH+).

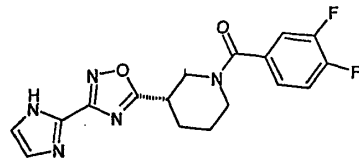
55

60

RMN ¹H (DMSO-d₆ 343K), δ (ppm): 7,48 (dd, 2H); 7,30 (s, 2H); 7,24 (dd, 2H); 4,27 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,42 (ddd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,05 - 1,78 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 25**(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

5



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 4, partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 24 (D)) y utilizando ácido 3,4-difluorobenzoico como el ácido de elección.

10

La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 98:2).

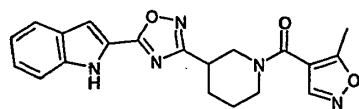
Rendimiento: 19% (Polvo de color blanco); pf = 156 - 157°C; $[\alpha]_D^{20} = +90,0$ (c = 0,50, MeOH). LCMS (RT): 5,31 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 360,2 (MH+).

15

RMN H^1 (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 12,91 (s ancho, 1H); 7,53 - 7,40 (m, 2H); 7,34 - 7,13 (m, 3H); 4,23 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,43 (ddd, 1H); 3,29 (ddd, 1H); 2,29 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 26**{3-[5-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona**

20



El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, partiendo de hidrocloreto de 2-(3-piperidin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 11 (B)) y utilizando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como el ácido de elección.

25

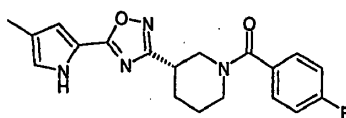
Rendimiento: 97% (sólido de color blanco); pf = 175,6 - 177,2°C; LCMS (RT): 8,01 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 378,2 (MH+).

30

RMN H^1 (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 12,08 (s ancho, 1H); 8,60 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,30 (ddd, 1H); 7,13 (ddd, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,87 (m, 1H); 3,42 (dd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 3,17 (m, 1H); 2,48 (d, 3H); 2,23 (m, 1H); 2,03-1,79 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 27**(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

35

**27 (A) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-carbamoil-piperidin-1-carboxílico**

40

Se añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (1,21mL, 8,72 mmoles) y a continuación cloroformiato de etilo (0,8 mL, 8,30 mmoles) a una disolución de ácido (S)-1-Boc-piperidin-3-carboxílico (2 g, 8,72 mmoles) en cloroformo (40 mL), en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 10 min a 0°C, se hizo burbujear NH_3 (gas) en la disolución a lo largo de 1h. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió $NaHCO_3$ (ac) al 6% y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 3,31 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 229,0 (MH+).

27 (B) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-ciano-piperidin-1-carboxílico

50

Se añadió gota a gota a 0°C oxicluro de fósforo (812 μ L, 8,72 mmoles) a una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-carbamoil-piperidin-1-carboxílico (2 g, 8,72 mmoles) en piridina (20 mL), en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la disolución se lavó con

HCl al 10% (2 veces). Las fases se separaron y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida.

El compuesto del título se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 4,48 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 211,1 (MH+).

5

27 (C) (S)-1-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-3-carbonitrilo

10

El éster terc-butílico de ácido (S)-3-ciano-piperidin-1-carboxílico (1,5 g, 7,14 mmoles), se disolvió en dioxano (15 mL) y se añadieron gota a gota a 0°C 10 mL de HCl 4 N (disolución en dioxano). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 5h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar hidrocloreto de (S)-piperidin-3-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

A una suspensión de hidrocloreto de (S)-piperidin-3-carbonitrilo (7,14 mmoles) en diclorometano seco (100 mL), se le añadieron gota a gota a 0°C trietilamina (3 mL, 21,4 mmoles) y cloruro de 4-fluorobenzilo (930 µL, 7,85 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La disolución se trató a continuación con NaHCO₃ al 5% (50 mL, dos veces) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (50 mL) y con salmuera (50 mL), a continuación se secó sobre Na₂O₄ y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de eluyente: de éter de petróleo/acetato de etilo 7:3 a éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) para producir 1,01 g del compuesto del título.

20

Rendimiento: 61% (aceite de color amarillo); LCMS (RT): 3,7 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 233,1 (MH+).

25

27 (D) (S)-1-(4-Fluoro-benzoil)-N-hidroxi-piperidin-3-carboxamida

Una disolución de (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-3-carbonitrilo (1,01 g, 4,35 mmoles) e hidroxilamina acuosa (50% en agua, 1,1 mL, 17,4 mmoles) en etanol (10 mL) se sometió a reflujo durante 4h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,15 g) que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Rendimiento: cuantitativo; RMN H¹ (DMSO-d₆, 343K), δ (ppm): 8,61 (s ancho, 1H); 7,44 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 5,12 (s ancho, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,17 - 2,82 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,78 - 1,55 (m, 2H).

27 (E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

35

Una mezcla de (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-N-hidroxi-piperidin-3-carboxamida (150 mg, 0,56 mmoles), ácido 4-metil-pirrol-2-carboxílico (70 mg, 0,56 mmoles), EDCI.HCl (162 mg, 0,85 mmoles) y HOBT (85 mg, 0,56 mmoles) en dioxano (2 mL) se agitó a 40°C durante 2h, a continuación a 90°C durante 20h, a continuación a reflujo durante 24h, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ (ac) 1N, las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación del producto bruto por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:2) produjo un sólido que se trituró en acetato de etilo/éter dietílico 1:1.

40

Se obtuvo (4-fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona (20 mg).

Rendimiento: 10% (Sólido de color blanco); pf =183°C; LCMS (RT): 6,69 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 355,1 (MH+).

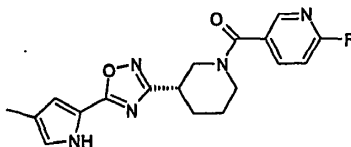
45

RMN H¹ (DMSO-d₆, 343K), δ (ppm): 11,61 (s ancho, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,21 (dd, 2H); 6,89 (m, 1H); 6,76 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,31 (dd, 1H); 3,18 (ddd, 1H); 3,ops (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,95 - 1,73 (m, 2H); 1,70-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 28

50

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[S-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



55

28(A) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de ácido 4-metil-pirrol-2-carboxílico (412 mg, 3,28 mmoles), HOAT (448 mg, 3,28 mmoles), EDCI.HCl (948 mg, 4,92 mmoles) en dioxano seco (12 mL) se mantuvo bajo agitación a 50°C durante 1h, en atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadió éster terc-butílico de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamidiloil)-piperidin-1-carboxílico (0,8 g, 3,28 mmoles), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 10(C), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 mL) y acetato de etilo (15

60

mL), las fases se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO_3 (ac) al 5% (10 mL, dos veces) y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) para producir 950 mg en forma de un sólido. El sólido se disolvió en acetonitrilo (10 mL), se añadieron tamices moleculares 4A activados y la mezcla se calentó a 120°C durante 2h en un horno de microondas. Se añadió acetato de etilo y los tamices moleculares se separaron mediante filtración. El producto filtrado se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1) para producir éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (464 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

Rendimiento: 43% (aceite de color amarillo); LCMS (RT): 5,3 min (Método E); MS (ES+) produjo m/z: 333,2 (MH+).

28(B) Hidrocloruro de (S)-3-[5-(4-Metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

A una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (0,46 g, 1,38 mmoles) en diclorometano (20 mL), se le añadieron 3,45 mL de HCl 4N (disolución en dioxano) a 0°C y se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un de color pardo, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo.

28(C) (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

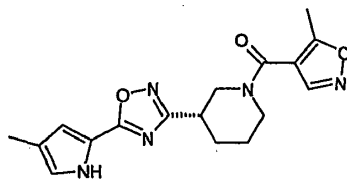
Una mezcla de ácido 6-fluoro-nicotínico (63 mg, 0,44 mmoles), HOAT (76 mg, 0,55 mmoles), EDCI.HCl (107 mg, 0,55 mmoles) y trietilamina (156 μL , 1,11 mmoles) en DCM seco (10 mL) se mantuvo bajo agitación a RT durante 15 min, en atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadió hidrocloruro de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (0,1 g, 0,37 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h.. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 (ac) al 5% (10 mL, dos veces) y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1,5:1) para producir 59 mg de un sólido. El sólido se recrystalizó a continuación en EtOH/iPrOH para producir 44 mg de (6-fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

Rendimiento: 33% (Sólido de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +124,5^\circ$ (c = 0,90, MeOH); LCMS (RT): 2,61 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 356,4 (MH+).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 11,70 (s ancho, 1H); 8,31 (m, 1H); 8:02 (ddd, 1H); 7,20 (dd, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,37 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,12 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,96-1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 29

(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

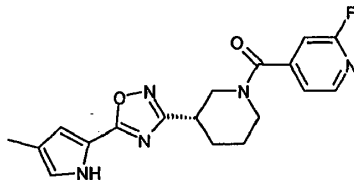


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloruro de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 28 (B), y utilizando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como el ácido de elección.

La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1,5:1).

Rendimiento: 36% (Sólido de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +95,0$ (c = 1,01; MeOH); LCMS (RT): 2,56 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 342,4 (MH+).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 11,69 (s ancho, 1H); 8,57 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,36 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,07 (m, 1H); 2,47 (d, 3H); 2,18 (m, 1H); 2,09(m, 3H); 1,97 - 1,77 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 30**(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-inetil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

5

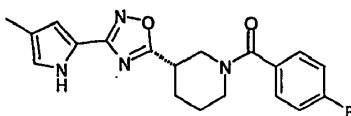
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 28 (B), y utilizando ácido 2-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección. La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1).

10

Rendimiento: 49% (Sólido de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +100,1$ (c = 0,82, MeOH); LCMS (RT): 2,64 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 356,4 (MH+).

15

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 11,69 (s ancho, 1H); 8,31 (d, 1H); 7,34 (ddd, 1H); 7,16 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 4,60 - 3,53 (m ancho, 2H); 3,41 - 3,07 (m, 3H); 2,18 (m, 1H); 2,10 (s, 3H); 1,96 - 1,74 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 31**(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

25

31(A) Amiduro de ácido 4-Metil-1H-pirrol-2-carboxílico

30

Una disolución de ácido 4-metil-pirrol-2-carboxílico (250 mg, 2 mmoles) y carbonil-diimidazol (356 mg, 2,2 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 2h, a continuación se añadió NH_4OH conc. (2 mL) y la mezcla se calentó at 80°C durante 3h. El disolvente se eliminó, el residuo se disolvió en agua y se trató con HCl 1 N para ajustar el pH a 1. A continuación se añadió acetato de etilo, las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 0:100) para producir 215 mg.

35

31(B) 4-Metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

40

Una disolución de amiduro de ácido 4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (210 mg, 1,7 mmoles) en oxiclورو de fósforo (5 mL) se calentó at 100°C durante 5 minutos, a continuación la mezcla se enfrió, se añadió hielo y se añadió NH_4OH conc. para ajustar el pH a 10. Se realizó la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 60:40) para producir 180 mg.

45

31(C) N-Hidroxi-4-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

50

Una disolución de 4-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (180 mg, 1,7 mmoles) e hidroxilamina acuosa (50% en agua, 460 μL , 7 mmoles) en etanol (10 mL) se sometió a reflujo durante 1h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 0:100) para producir 240 mg.

Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 0,63 min (Método B); MS (ES+) produjo m/z: 140,1 (MH+).

31(D) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-Metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de ácido (S)-N-Boc-nipecóico (460 mg, 2 mmoles), HOAT (272 mg, 2 mmoles), EDCI.HCl (480 mg, 2,5 mmoles) en DCM seco (10 mL) se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, en atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadió N-hidroxi-4-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (240 mg, 1,7 mmoles) y la agitación a RT se mantuvo durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 60:40). El sólido obtenido de este modo se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y se calentó en un tubo sellado a 80°C durante 2h 20, en un horno de microondas. El disolvente se eliminó y el residuo bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 80:20) para producir éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico. Rendimiento: 12%; LCMS (RT): 5,84 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 333,1 (MH+).

31(E) Trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

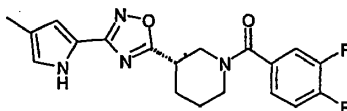
A una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (50 mg, 0,15 mmoles) en diclorometano (2 mL), se añadieron 0,5 mL de TFA a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, en la oscuridad. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 2,6 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 233,2 (MH+).

31(F) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(C), partiendo de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina y utilizando cloruro de 4-fluorobenzoilo como agente acilante. El compuesto final se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 60:40).

Rendimiento: 60% (sólido de color blanquecino); $[\alpha]_D^{20} = +114$ (c = 0,4, MeOH); pf = 188 - 190°C; LCMS (RT): 7,01 min (Método C); MS (ES+) produjo m/z: 355,2 (MH+).

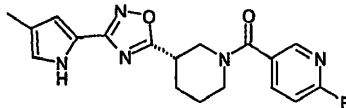
RMN 1H (DMSO- d_6 , 343K), δ (ppm): 11,15 (s ancho, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,73 (m, 1H); 6,55 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,48 (dd, 1H); 3,38 - 3,19 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 2,01 - 1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Ejemplo 32**(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(C), partiendo de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 31 (E), y utilizando cloruro de 3,4-difluorobenzoilo como agente acilante. El compuesto final se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 40:60).

Rendimiento: 77% (sólido de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +107$ (c = 0,5, MeOH); pf = 166 - 167°C; LCMS (RT): 3,02 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 373,1 (MH+).

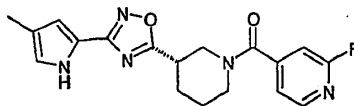
RMN 1H (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 11,09 (s ancho, 1H); 7,51-7,38 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 6,73 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,73 (dt, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,40-3,24 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,02-1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 33**(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

5 El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 28 (C), partiendo de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 31 (E), y utilizando ácido 6-fluoro-nicotínico como el ácido de elección. El compuesto final se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 0:100).

10 Rendimiento: 93% (sólido de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +131$ (c = 0,5, MeOH); LCMS (RT): 2,58 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 356,1 (MH+).

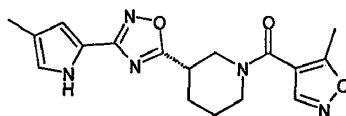
15 RMN H^1 (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 11,16 (s ancho, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,22 (dd, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,54 (dd, 1H); 3,43 - 3,27 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,03 - 1,75 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 34**(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

25 El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 28 (C), partiendo de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 31 (E), y utilizando ácido 2-fluoro-isonicotínico como el ácido de elección. El compuesto final se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 1:1).

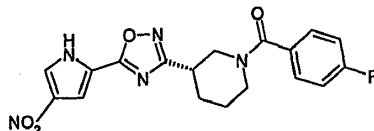
30 Rendimiento: 49% (cristal de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +113$ (c = 0,67, MeOH); LCMS (RT): 3,68 min (Método P); MS (ES+) produjo m/z: 356,4 (MH+).

35 RMN H^1 (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 11,15 (s ancho, 1H); 8,32 (m, 1H); 7,34 (ddd, 1H); 7,16 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,18 (m ancho, 1H); 3,69 (m ancho, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,43 - 3,24 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,03 - 1,75 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Ejemplo 35**(5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

40 El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 28 (C), partiendo de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 31 (E), y utilizando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como el ácido de elección. El compuesto final se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 1:1). Rendimiento: 68% (goma incolora); $[\alpha]_D^{20} = +102,5$ (c = 0,62, MeOH); LCMS (RT): 2,5 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 342,3 (MH+).

45 RMN H^1 (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 11,15 (s ancho, 1H); 8,58 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,78 (dt, 1H); 3,54 (dd, 1H); 3,42 - 3,27 (m, 2H); 2,46 (d, 3H); 2,22 (m, 1H); 2,08 (m, 3H); 2,03 - 1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 36**(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-nitro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

5

Una mezcla de ácido 4-nitro-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 1,28 mmoles), EDCI.HCl (370 mg, 1,92 mmoles) y HOAT (175 mg, 1,28 mmoles) en dioxano (70 mL) se agitó a 50°C durante 1h, a continuación se añadió (S)-1-(4-fluorobenzoyl)-N-hidroxi-piperidin-3-carboxamida (340 mg, 1,28 mmoles), preparada como se ha descrito en el Ejemplo 27 (D), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche, a continuación durante un fin de semana a temperatura ambiente y a continuación a reflujo durante 20h. Se eliminó el disolvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ (ac.), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación del producto bruto por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de eluyente: de DCM/MeOH 99:1 a DCM/MeOH 97:3) produjo un sólido que se trituró en éter diisopropílico.

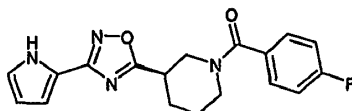
10

15

Rendimiento: 34% (Polvo de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +92,8$ (c = 0,91 MeOH); pf = 157 - 158°C; LCMS (RT): 6,47 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 386,1 (MH⁺).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 368K), δ (ppm): 13,10 (s ancho, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,43 (m, 1H); 7,20 (dd, 2H); 4,26 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,23 (ddd, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,27 - 2,16 (m, 1H); 1,99 - 1,77 (m, 2H); 1,71 - 1,55 (m, 1H).

20

Ejemplo 37**(4-Fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

25

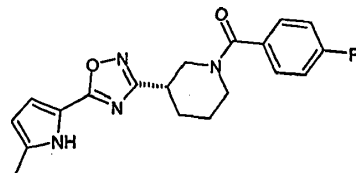
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 1H-pirrol-2-carbonitrilo y utilizando ácido (R)-N-Boc-nipecóico. La purificación del compuesto final se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 7:3 a hexano/acetato de etilo 1:1). El aceite incoloro resultante se trituró con éter diisopropílico para producir (4-fluorofenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona en forma de un sólido de color blanco.

30

Rendimiento: 47% (Polvo de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = -125,7$ (c = 0,98, MeOH); pf = 132 - 133°C; LCMS (RT): 6,71 min (Método C); MS (ES+) produjo m/z: 341,1 (MH⁺).

35

RMN ¹H (DMSO-d₆), δ (ppm): 11,54 (s ancho, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,23 (dd, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,74 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,39 - 3,21 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,02 - 1,75 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 38**(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

40

38(A) Ácido 5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

45

Una disolución de éster etílico de ácido 5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (400 mg, 2,61 mmoles), preparado como describen Curran, T.; Keaney, M.; J. Org. Chem., 61 (25), 1996, 9068-9069, e hidróxido de sodio (520 mg, 13 mmoles) en dioxano/agua/etanol (10 mL/1 mL/2 mL) se sometió a reflujo durante 3h. El disolvente se eliminó y el producto bruto se repartió entre agua y DCM. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 1 y las fases se separaron. La

capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para producir un sólido que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 2,51 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 126,03 (MH+).

5 **38(B) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

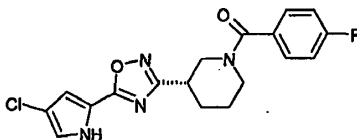
Una mezcla de ácido 5-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (236 mg, 1,89 mmoles), (S)-1-(4-fluoro-benzoil)-N-hidroxi-piperidin-3-carboxamida (500 mg, 1,89 mmoles), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 27 (D), EDCI.HCl (543 mg, 2,84 mmoles) y HOAT (257 mg, 1,89 mmoles) en DCM (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación el disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en dioxano y se sometió a reflujo durante 24h. El disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ (ac), a continuación con 1N HCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación del producto bruto se realizó por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 1% (aceite de color negro); LCMS (RT): 7,41 min (Método C); MS (ES+) produjo m/z: 355,2 (MH+).

15 RMN H¹ (DMSO-d₆ 343K), δ (ppm): 10,86 (s ancho, 1H); 8,15 (dd" 2H); 7,44 (dd, 2H); 6,39 (m, 1H); 5,82 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,44-3,18 (m, 2H); 3,09 (m, . 1H); 2,24 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 1,99-1,80 (m, 2H); 1,61 (m, 1H).

Ejemplo 39

20 **((S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(4-fluorofenil)-metanona**



25 **39(A) Ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico**

Una mezcla de 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-etanona (14,12 mmoles), preparada como ha descrito Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508, y 5 mL de 10% NaOH (ac) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 1h. El disolvente se eliminó y el producto bruto se repartió entre agua y acetato de etilo, a continuación se añadió HCl al 10% para ajustar el pH a 5. Las fases se separaron, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación, se obtuvo ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico en forma de un sólido, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 3,3 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 145,9 y 147,9 (MH+).

35 **39(B) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico**

Una mezcla de ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (769 mg, 5,28 mmoles), éster terc-butílico de ácido (S)-3-(N-hidroxycarbamimidoyl)-piperidin-1-carboxílico (4,8 mmoles), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 10 (C), EDCI.HCl (1,38 g, 7,2 mmoles) y HOAT (653 mg, 4,8 mmoles) en dioxano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 M (ac), a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida.

El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 mL), en presencia de unos pocos tamices moleculares 4A, y se calentó a 100°C durante 50 min, en un tubo sellado, en un horno de microondas. El disolvente se eliminó y el producto bruto se hizo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1) para proporcionar éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (250 mg).

Rendimiento: 73% (aceite de color amarillo); LCMS (RT): 5,42 min (Método E); MS (ES+) produjo m/z: 353,08 (MH+).

50 **39(C) hidrocloreuro de (S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina**

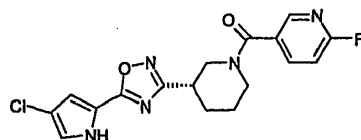
A una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (0,25 g, 0,71 mmoles) en diclorometano (10 mL), se le añadieron 1,7 mL de HCl 4 N (disolución en dioxano) a 0°C y se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 92%; LCMS (RT): 3,0 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 253,1 (MH+).

39(D) ((S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 39 (C), y utilizando cloruro de 4-fluorobenzoilo como agente acilante. El compuesto final se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:2).

Rendimiento: 79% (sólido de color blanco); LCMS (RT): 3,00 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 375,2 (MH⁺).
 RMN H¹ (DMSO-d₆ 353K), δ (ppm): 7,46 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,20 (m, 1H); 6,94 (d, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,33 (dd, 1H); 3,20 (ddd, 1H); 3,09 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,96 - 1,76 (m, 2H); 1,62 (m, 1H).

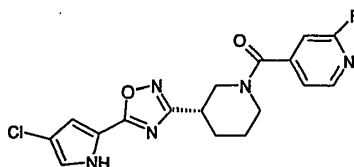
Ejemplo 40**((S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 39 (C), y utilizando ácido 6-fluoro-nicotínico como el ácido de elección.

La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:2).

Rendimiento: 82% (Sólido de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +109,8$ (c = 1,08, MeOH); LCMS (RT): 2,69 min (Método N); MS (ES⁺) produjo m/z: 376,3 (MH⁺).

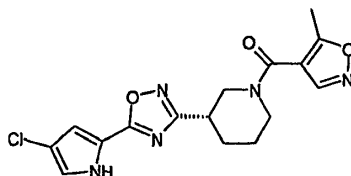
RMN H¹ (DMSO-d₆ 353K), δ (ppm): 12,37 (s ancho, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,23 - 7,18 (m, 2H); 6,94 (d, 1H); 4,24 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,98 - 1,76 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 41**((S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 39 (C), y utilizando ácido 2-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección. La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:2).

Rendimiento: 86% (Sólido de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +94,5$ (c = 0,92, MeOH); LCMS (RT): 2,69 min (Método N); MS (ES⁺) produjo m/z: 376,2 (MH⁺).

RMN H¹ (DMSO-d₆ 373K), δ (ppm): 12,24 (s ancho, 1H); 8,31 (m, 1H); 7,32 (ddd, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,13 (m, 1H); 6,93 (d, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,26 (ddd, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,98 - 1,76 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Ejemplo 42**((S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona**

5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 39 (C), y utilizando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como el ácido de elección.

La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:2).

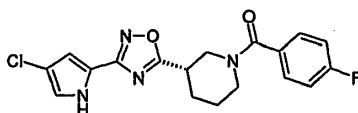
Rendimiento: 91% (Sólido de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +90,2$ (c = 1,05, MeOH); LCMS (RT): 2,63 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 362,2 (MH+).

RMN 1H (DMSO- d_6 373K), δ (ppm): 12,27 (s ancho, 1H); 8,53 (m, 1H); 7,18 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,47 (d, 3H); 2,20 (m, 1H); 1,98 - 1,79 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

15

Ejemplo 43**((S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(4-fluorofenil)-metanona**

20

**43(A) Amiduro de ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico**

Una disolución de 2,2,2-tricloro-1-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-etana (7,6 mmoles), preparada como ha descrito Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508, y NH_4OH conc. (15 mL) en acetonitrilo (15 mL) se sometió a reflujo durante 10 min. El disolvente se eliminó y el producto bruto se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó a continuación sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 4:6).

Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 2,37 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 145,17 (MH+).

30

43(B) 4-Cloro-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Una disolución de amiduro de ácido 4-cloro-1H-pirrol-2-carboxílico (570 mg, 3,94 mmoles) y oxicloruro de fósforo (370 μL , 3,94 mmoles) en piridina (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl al 10% (dos veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para producir un producto bruto que se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 9:1).

Rendimiento: 22%; LCMS (RT): 3,97 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 127,13 (MH+).

40

43(C) 4-Cloro-N-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamida

El compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 31 (C), partiendo de 4-cloro-1H-pirrol-2-carbonitrilo.

Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 0,71 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 160,21 (MH+).

45

43(D) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (199 mg, 0,87 mmoles), 4-cloro-N-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamida (0,87 mmoles), HOAT (119 mg, 0,87 mmoles), EDCI.HCl (250 mg, 1,305 mmoles) en dioxano seco (10 mL) se calentó a 80°C durante 16 h, en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 8:2).

Rendimiento: 20%; LCMS (RT): 6,03 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 353,0 (MH+).

50

43(E) Hidrocloruro de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

A una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (60 mg, 0,17 mmoles) en diclorometano (2 mL), se le añadieron 1,0 mL de HCl 4 N (disolución en dioxano) a 0°C y se dejó que la mezcla de reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

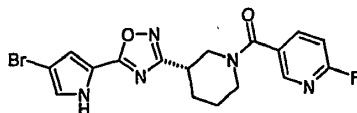
Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 2,68 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 253,28 (MH+).

43(F) {(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(C), partiendo de hidrocloruro de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 43 (E), y utilizando cloruro de 4-fluorobenzilo como agente acilante. El compuesto final se purificó por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 31% (sólido de color rosa); $[\alpha]_D^{20} = +114,1$ (c = 0,80, CH₃OH); LCMS (RT): 6,01 min (Método R); MS (ES+) produjo m/z: 375,1 (MH+).

RMN ¹H (DMSO-d₆ 353K), δ (ppm): 11,83 (s ancho, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,03 (dd, 1H); 6,69 (dd, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,41 - 3,19 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,04 - 1,75 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Ejemplo 44**{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona****44 (A) (S)-1-(6-Fluoro-piridin-3-carbonil)-N-hidroxi-piperidin-3-carboxamidina**

El éster terc-butílico de ácido (S)-3-ciano-piperidin-1-carboxílico (2,33 g, 11,1 mmoles), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 27 (B), se disolvió en DCM (15 mL) y se añadieron gota a gota a 0°C 9 mL de HCl 4N (disolución en dioxano). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 1,5h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar hidrocloruro de (S)-piperidin-3-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una mezcla de hidrocloruro de (S)-piperidin-3-carbonitrilo (11,1 mmoles), ácido 6-fluoro-nicotínico (1,6 g, 11,1 mmoles), HOBT (2,24 g, 16,6 mmoles), EDCI.HCl (2,13 g, 11,1 mmoles) y trietilamina (3,1 mL, 22,2 mmoles) en DCM seco (20 mL) se mantuvo bajo agitación a RT durante la noche, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con Na₂CO₃ (ac) al 5% (10 mL, dos veces) y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a vacío para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 98:2) para producir 1,36 g de (S)-1-(6-fluoro-piridin-3-carbonil)-piperidin-3-carbonitrilo.

Una disolución de (S)-1-(6-fluoro-piridin-3-carbonil)-piperidin-3-carbonitrilo (150 mg, 0,64 mmoles) e hidroxilamina acuosa (50% en agua, 160 μ L, 2,6 mmoles) en etanol (5 mL) se sometió a reflujo durante 4h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: cuantitativo; HPLC(RT): 1,48 min (Método F).

44 (B) Ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico

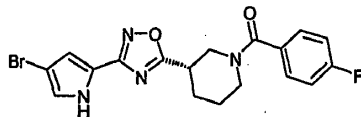
Una disolución de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona (4,7 mmoles), preparada como ha descrito Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508, y 1 mL de NaOH (ac) al 10% en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 1h. El disolvente se eliminó y el producto bruto se repartió entre agua y acetato de etilo, a continuación se añadió HCl al 10% para ajustar el pH a 5. Las fases se separaron, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación, se obtuvo ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico en forma de un sólido, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 64%; LCMS (RT): 2,74 min (Método B); MS (ES+) produjo m/z: 191 y 193.

44 (C) {(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3,7il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona

Una disolución de ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico (134 mg, 0,704 mmoles), (S)-1-(6-fluoro-piridin-3-carbonil)-N-hidroxi-piperidin-3-carboxamida (0,64 mmoles), EDC (184 mg, 0,96 mmoles), HOAT (87 mg, 0,64 mmoles) en dioxano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó, el producto bruto se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 1 N, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para producir un sólido que se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 9:1). El sólido obtenido después de esta purificación se disolvió en acetonitrilo y se calentó a 110°C durante 6h, en un tubo sellado, en un horno de microondas, a continuación se realizó otro ciclo de calentamiento (6h, 130°C, microondas). El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 11% (aceite de color amarillo); $[\alpha]_D^{20} = +95,19$ (c = 1,2, CH₃OH); LCMS (RT): 2,80 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 420,0 (MH+).

RMN H¹ (DMSO-d₆ 353K), δ (ppm): 12,36 (s ancho, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,01 (ddd, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,19 (dd, 1H); 6,99 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 3,14 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,98 - 1,76 (m, 2H); 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 45**20 {(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluorofenil)-metanona**

45 (A) Hidrocloruro de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

El compuesto se preparó partiendo de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona (preparada como describe Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508) de acuerdo con los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 43 (A), 43 (B), 43 (C), 43 (D) y 43 (E).

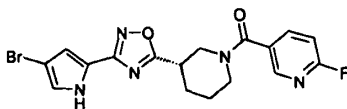
LCMS (RT): 2,93 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 297,17 (MH+).

30 45 (B) {(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(C), partiendo de hidrocloruro de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 45 (A), y utilizando cloruro de 4-fluorobenzilo como agente acilante. El compuesto final se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 7:3) y a continuación por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 26% (sólido de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +123,3$ (c = 0,73, CH₃OH); LCMS (RT): 6,08 min (Método R); MS (ES+) produjo m/z: 419,1 (MH+).

RMN H¹ (DMSO-d₆ 353K), δ (ppm): 11,89 (s ancho, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,06 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,41 - 3,21 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,04 - 1,76 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 46**45 {(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloruro de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 45 (A), y utilizando ácido 6-fluoro-nicotínico como el ácido de elección. El compuesto final se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 99:1) y a continuación por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 30% (sólido gomoso de color blanco); LCMS (RT): 2,72 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 419,9 (MH+).

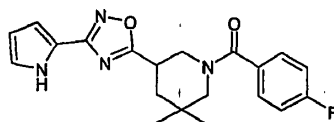
RMN H^1 (DMSO- d_6 353K), δ (ppm): 11,91 (s ancho, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,01 (dd, 1H); 7,21 (dd, 1H); 7,06 (dd, 1H); 6,75 (dd, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,45 - 3,27 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,05 - 1,76 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

5 Ejemplo 47 (SUPRIMIDO)

Ejemplo 49

{3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluorofenil)-metanona

10



49 (A) Éster terc-butílico de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico

15 Una disolución de éster terc-butílico de ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 4,2 mmoles) en THF seco (10 mL) se enfrió a 10°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron NaH (403 mg, 9,2 mmoles) y CH_3I (664 μL , 10,5 mmoles) y la mezcla se agitó a 10°C durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se repartió entre éter dietílico y salmuera. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto éster terc-butílico de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-

20 carboxílico se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional
Rendimiento: 73%; RMN H^1 ($CDCl_3$, 300MHz): 1,05 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 2,50 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,75 (t, 2H).

49 (B) Éster 3-metilico Éster 1-terc-butílico de ácido 5,5-dimetil-4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico

25 Una disolución de éster terc-butílico de ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (1,8 g, 7,9 mmoles) en THF seco (30 mL) se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió LHMDs (1M en THF, 9,5 mL, 9,5 mmoles), la agitación se mantuvo a -78°C durante 1h, a continuación se añadió lentamente $CNCO_2Me$ (752 μL , 9,5 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, a continuación se añadió H_2O (30 mL). La reacción se dejó que se templara a temperatura ambiente. El THF se eliminó a presión reducida, a continuación la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto éster 3-metilico éster 1-terc-butílico de ácido 5,5-dimetil-4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 6,39 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 286,2 (MH+).

30

35 49 (C) Éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-4-oxo-piperidin-3-carboxílico

Una disolución de éster 3-metilico éster 1-terc-butílico de ácido 5,5-dimetil-4-oxo-piperidin-1,3-dicarboxílico (200 mg, 0,70 mmoles) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió HCl (4M en dioxano, 1,5 mL, 6 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 1h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se disolvió en DCM (5 mL). Se añadieron trietilamina (293 μL , 2,1 mmoles) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (99 μL , 0,84 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 2h. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M (2 x 5 mL), con $NaHCO_3$ (2x5 mL), a continuación ésta se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo 10:1) para producir éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-4-oxo-piperidin-3-carboxílico.

40

45 Rendimiento: 21%; LCMS (RT): 5,28 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 308,16 (MH+).

49 (D) Éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-5,5-dimetil-piperidin-3-carboxílico

A una disolución de éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-4-oxo-piperidin-3-carboxílico (80 mg, 0,26 mmoles) en MeOH (1 mL), se le añadió $NaBH_4$ (10 mg, 0,26 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 15 min, a continuación se añadió acetona (5 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida, el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M (2 x 5 mL). El producto bruto éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-5,5-dimetil-piperidin-3-carboxílico se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 3,73 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 310,29 (MH+).

50

55

49 (E) Éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-carboxílico

Una disolución de éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-5,5-dimetil-piperidin-3-carboxílico (280 mg, 0,91 mmoles) en DCM (10 mL) se enfrió a 0°C, a continuación se añadieron trietilamina (380 μL , 2,73 mmoles) y MsCl (106 μL , 1,37 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 3h, a continuación la

60

disolución se lavó con H₂O (2 x 10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se disolvió en tolueno (5 mL). Se añadió DBU (272 µL, 1,82 mmoles) y la mezcla se calentó a 80°C durante 30 min. La disolución se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 M (2x15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. A continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/Metanol 100:1) para producir éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-carboxílico.

Rendimiento: 48%; LCMS (RT): 4,86 min (Método D) MS (ES+) produjo m/z: 292,24 (MH+).

49 (F) Éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidin-3-carboxílico

A una suspensión de Pd/C al 10% (20 mg) en EtOH (10 mL), se le añadió éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-carboxílico (125 mg, 0,43 mmoles). La mezcla se hidrogenó (2,81 kg/cm², temperatura ambiente) durante la noche. La mezcla se filtró a continuación a través de un lecho de celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo 80:20) para producir éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidin-3-carboxílico.

Rendimiento: 37%; LCMS (RT): 4,88 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 294,25 (MH+).

49 (G) 1-(4-Fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidin-3-carboxilato de litio

A una disolución de éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidin-3-carboxílico (43 mg, 0,15 mmoles) en THF/MeOH 1:1 (5 mL), se le añadieron LiOH (4 mg, 0,15 mmoles) y H₂O (100 µL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidin-3-carboxilato de litio se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 4,02 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 280,26 (MH+).

49 (H) {3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona

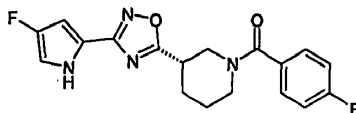
Una mezcla de 1-(4-fluoro-benzoil)-5,5-dimetil-piperidin-3-carboxilato de litio (42 mg, 0,15 mmoles), HOAT (20 mg, 0,15 mmoles) y EDCI.HCl (43 mg, 0,23 mmoles) en dioxano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 10 min. Se añadieron N-hidroxi-1H-pirrol-2-carboximidina (19 mg, 0,15 mmoles, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1(A)) y trietilamina (41 µL, 0,30 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, a continuación a 80°C durante 4h. El disolvente se eliminó a presión reducida. A continuación el producto bruto se disolvió en DCM y se lavó con Na₂CO₃ (ac) al 5% (2 x 5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. A continuación el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice; eluyente: DCM/metanol 98:2).

Rendimiento: 60% (sólido de color blanco); LCMS (RT): 3,09 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 369,2 (MH+).

RMN ¹H (DMSO-d₆ 353K), δ (ppm): 11,42 (s ancho, 1H); 7,50 (dd, 2H); 7,25 (dd, 2H); 6,96 (dd, 1H); 6,73 (dd, 1H); 6,21 (dd, 1H); 4,47 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,46 (m, 1H); 3,21 - 3,04 (m, 2H); 2,00 (m, 1H); 1,74 (dd, 1H); 0,99 (s, 3H); 0,96 (s, 3H).

Ejemplo 50

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



50(A) Éster metílico de ácido (S)-4-Oxo-N-Boc-pirrolidin-2-carboxílico

Una disolución de DMSO (1,38 mL, 19,5 mmoles) en DCM seco (30 mL) se enfrió a -78°C y se añadió cloruro de oxalilo (1,65 mL, 18 mmoles). Después de su agitación a -78°C en N₂ a lo largo de 15 min, se añadió éster metílico de N-Boc-trans-4-hidroxiprolina (3,07 g, 12,5 mmoles) y la disolución resultante se agitó durante 4 horas a -50°C en N₂. Se añadió trietilamina (5 mL, 36 mmoles), y se dejó que la disolución se templara lentamente a temperatura ambiente, a continuación se agitó durante la noche. La disolución se diluyó con aprox 50 mL de DCM, a continuación se lavó dos veces con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, a continuación con agua y con salmuera. La disolución se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó para producir el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 3,53 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 244 (MH+).

50(B) Éster metílico de ácido (S)-4,4-difluoro-N-Boc-pirrolidin-2-carboxílico

Una disolución de éster metílico de ácido (S)-4-oxo-N-Boc-pirrolidin-2-carboxílico (1 g, 4,1 mmoles) en DCM seco (10 mL) se enfrió a -78°C en N₂, y a continuación se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,95 mL, 16 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos. A continuación se dejó que se templara a temperatura ambiente y se agitó en N₂ durante 2 horas. Se añadió hielo y la disolución se alcalinizó a continuación con NaHCO₃ (ac.) al 5% y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución de NaHCO₃ (ac.) al 5%, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó para producir el producto requerido en forma de un aceite de color amarillo.

Rendimiento: 99%; LCMS (RT): 5,03 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 266 (MH+).

50(C) Trifluoroacetato de éster metílico de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico

El éster metílico de ácido (S)-4,4-difluoro-N-Boc-pirrolidin-2-carboxílico (1,08 g, 4,07 mmoles) se disolvió en TFA (5 mL) y se agitó en N₂ durante 30 min. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en MeOH, se cargó sobre una columna de intercambio iónico SCX, se lavó con MeOH y DCM, a continuación se hizo eluir con NH₃ al 5% en MeOH. El disolvente se eliminó para producir el producto en forma de un aceite de color pardo pálido.

Rendimiento: 77%; LCMS (RT): 0,63 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 166 (MH+).

50(D) Éster metílico de ácido (S)-4,4-difluoro-N-tosil-pirrolidin-2-carboxílico

Se añadieron cloruro de tosilo (667 mg, 3,5 mmoles) y trietilamina (550 µL, 4 mmoles) a una disolución de trifluoroacetato de éster metílico de ácido (S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (520 mg, 3,15 mmoles) en DCM y la mezcla resultante se agitó durante dos días. La disolución se lavó dos veces con una disolución de ácido cítrico al 10%, a continuación con una disolución de NaHCO₃ al 5% y con salmuera, se secó y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 70:30) para producir el producto en forma de un aceite incoloro que se solidificó al reposar.

Rendimiento: 76%; LCMS (RT): 5,2 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 320 (MH+).

50(E) Éster metílico de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Se disolvió sodio (830 mg, 35 mmoles) en MeOH seco (10 mL) en N₂ y a continuación se añadió a una disolución de éster metílico de ácido (S)-4,4-difluoro-N-tosil-pirrolidin-2-carboxílico (765 mg, 2,4 mmoles) en MeOH seco (10 mL). La disolución se agitó en N₂ durante 2 horas y a continuación el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió una disolución acuosa al 10% de ácido cítrico (30 mL) y la disolución se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 75:25) para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 77%; LCMS (RT): 3,7 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 112 [M-OMe]⁺

50(F) Ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

El éster metílico de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (264 mg, 1,85 mmoles) y NaOH (75 mg, 1,9 mmoles) se disolvieron en dioxano/agua 1:1 (10 mL) y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó, se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (20 mL) y la disolución se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 97%; LCMS (RT): 2,7 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 130 (MH+).

50(G) Amiduro de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico

Se añadió carbonildiimidazol (340 mg, 2,1 mmoles) a una disolución de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (230 mg, 1,78 mmoles) en MeCN (10 mL) y se agitó durante 90 min. Se añadió una disolución de NH₄OH concentrado (2 mL) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 90 min. El disolvente se eliminó, se añadió una disolución de ácido cítrico al 10% (10 mL) y la disolución se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 100% LCMS (RT): 2,1 min (Método G); MS (ES+) produjo m/z: 129 (MH+).

50(H) 4-Fluoro-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Una disolución de amiduro de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (210 mg, 1,7 mmoles) en oxiclورو de fósforo (5 mL) se calentó at 100°C durante 5 minutos, se enfrió, se añadió hielo, se alcalinizó con una disolución conc. de NH₄OH, a continuación se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y el disolvente se eliminó para producir el producto en forma de un aceite de color pardo pálido
 Rendimiento: 90%; LCMS (RT): 3,5 min (Método G); MS (ES+) produjo m/z: 111 (MH+).

50(I) 4-Fluoro-N-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamidina

Se añadió una disolución de hidroxilamina al 50% en agua (1,2 mL, 20 mmoles) a una disolución de 4-fluoro-1H-pirrol-2-carbonitrilo (176 mg, 1,6 mmoles) en etanol (3 mL) y se calentó a reflujo durante 1h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 0:100) para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.
 Rendimiento: 95% LCMS (RT): 1,4 min (Método G); MS (ES+) produjo m/z: 144 (MH+).

50(J) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-Fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de ácido (S)-N-Boc-nipécótico (229 mg, 1 mmoles), HOAT (163 mg, 1,2 mmoles), EDCI.HCl (230 mg, 1,2 mmoles) en DCM seco (10 mL) se agitó en N₂ durante 10 minutos, a continuación se añadió 4-fluoro-N-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamidina (131 mg, 0,92 mmoles) y la disolución se agitó durante la noche. La disolución se lavó con agua, una disolución de ácido cítrico al 10% y una disolución de NaHCO₃ al 5%, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 80:20). El sólido obtenido de este modo se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y se calentó en un tubo sellado a 75°C durante 90 min en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó y el residuo bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 80:20) para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.
 Rendimiento: 64%; LCMS (RT): 5,8 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 337 (MH+).

50(K) Sal trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

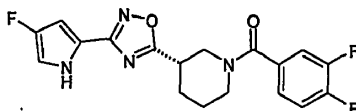
El éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (200 mg, 0,59 mmoles) se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (2 mL). La disolución se agitó durante 30 min y a continuación el disolvente se eliminó y se secó a alto vacío.
 Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 2,6 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 237 (MH+).

50(L) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

La sal trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-Fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (104 mg, 0,3 mmoles) se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió cloruro de 4-fluorobenzoilo (49 µL, 0,4 mmoles) seguido de trietilamina (125 µL, 0,9 mmoles). La disolución se agitó durante 1 hora, a continuación se lavó con disolución 0,1 M de HCl, con NaOH 0,1 M y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 30:70) para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.
 Rendimiento: 68%; $[\alpha]_D^{20} = +116,6$ (c = 0,5, MeOH); pf = 146,5 - 147,2°C; LCMS (RT): 2,84 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 359,1 (MH+).
 RMN H¹ (DMSO-d₆ 353K), δ (ppm): 11,38 (s ancho, 1H); 7,46 (dd, 2H); 7,42 (dd, 2H); 6,83 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 4,22 (dd, 1H); 3,76 (dt, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,40 - 3,21 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,03 - 1,76 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Ejemplo 51**(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

La sal trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-Fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (104 mg, 0,3 mmoles) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 50(K)) se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió cloruro de 3,4-difluorobenzoilo (50 µL, 0,4 mmoles) seguido de trietilamina (125 µL, 0,9 mmoles). La disolución se agitó durante 1



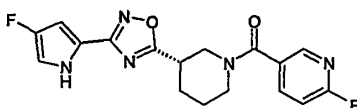
hora, a continuación se lavó con una disolución 0,1 M de HCl, con NaOH 0,1 M y a continuación el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 30:70) para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.

5 Rendimiento: 63%; $[\alpha]_D^{20} = +111,2$ (c = 0,5, MeOH); pf = 147,5-148,2°C; LCMS (RT): 2,91 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 377,0 (MH+).

RMN H^1 (DMSO- d_6 353K), δ (ppm): 11,39 (s ancho, 1H); 7,50 - 7,39 (m, 2H); 7,25 (m, 1H); 6,84 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 4,20 (dd, 1H); 3,74 (dt, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,42 - 3,23 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,02 - 1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

10 Ejemplo 52

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



15

52(A) Sal hidroc্লoruro de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

El éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (120 mg, 0,36 mmoles) (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 50(J)) se disolvió en DCM (1 mL) y se añadió HCl 4M en dioxano (2 mL). La disolución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y a continuación el disolvente se eliminó y se secó a alto vacío.

20 Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 2,6 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 237 (MH+).

25 52(B) (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

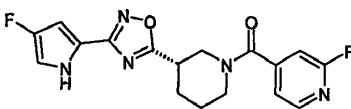
Una mezcla de ácido 6-fluoronicotínico (56 mg, 0,4 mmoles), HOAT (68 mg, 0,5 mmoles), EDCI.HCl (96 mg, 0,5 mmoles) en DCM seco (10 mL) se agitó en N_2 durante 10 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadieron sal hidroc্লoruro de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (98 mg, 0,36 mmoles) y trietilamina (83 μ L, 0,6 mmoles) y la disolución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La disolución se lavó con agua y con una disolución 0,2 M de NaOH, se secó y el disolvente se eliminó para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 30:70) para producir el producto en forma de una goma incolora.

30 Rendimiento: 77%; $[\alpha]_D^{20} = +72$ (c = 0,3, MeOH); LCMS (RT): 3,27 min (Método P); MS (ES+) produjo m/z: 360,1 (MH+).

35 RMN H^1 (DMSO- d_6 353K), δ (ppm): 11,45 (s ancho, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,22 (dd, 1H); 6,85 (dd, 1H); 6,54 (d, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,55 (dd, 1H); 3,46 - 3,26 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 2,04 - 1,75 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

40 Ejemplo 53

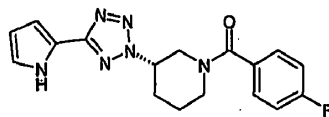
(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



45 Una mezcla de ácido 2-fluoroisonicotínico (42 mg, 0,3 mmoles), HOAT (41 mg, 0,3 mmoles), EDCI.HCl (58 mg, 0,3 mmoles) en DCM seco (10 mL) se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 10 minutos, a continuación se añadieron sal hidroc্লoruro de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (63 mg, 0,23 mmoles) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 52(A)) y trietilamina (83 μ L, 0,6 mmoles) y la disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se lavó con agua y con una disolución 0,2 M de NaOH, se secó y el disolvente se eliminó para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 0:100) para producir el producto en forma de una goma incolora.

50 Rendimiento: 73%; $[\alpha]_D^{20} = +110$ (c = 0,7, MeOH); LCMS (RT): 2,50 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 360,3 (MH+).

55 RMN H^1 (DMSO- d_6 353K), δ (ppm): 11,44 (s ancho, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,33 (ddd, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,86 (dd, 1H); 6,54 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,45 - 3,22 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,04 - 1,75 (m, 2H); 1,67 (m, 1H).

Ejemplo 54**(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona**

5

54(A) (4-Fluoro-fenil)-{(R)-3-hidroxi-piperidin-1-il}-metanona

Una mezcla de hidrocloruro de (R)-3-hidroxipiperidina (0,2 g, 1,45 mmoles), ácido 4-fluorobenzoico (0,204 g, 1,45 mmoles), EDC.HCl (0,42 g, 2,18 mmoles), HOBT (0,196 g, 1,45 mmoles), trietilamina (320 μ L, 4,36 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con posterioridad con 0,1 N HCl (2 veces), con NaOH 0,1 N (2 veces) y a continuación con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para producir un aceite de color amarillo pálido (275 mg), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 85%; $[\alpha]_D^{20} = -8,7$ (c = 0,615, CHCl_3); LCMS (RT): 3,1 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 224,0 (MH+).

RMN ^1H (CDCl_3); δ (ppm): 7,43 (dd, 2H); 7,08 (dd, 2H); 4,00 - 3,14 (m ancho, 5H); 2,27 (s ancho, 1H); 1,98 - 1,76 (m, 2H); 1,74 - 1,55 (m, 2H).

20

54(B) 5-(1H-Pirrol-2-il)-2H-tetrazol

Se disolvieron 2-cianopirrol (300 μ L, 3,55 mmoles), azida de sodio (275 mg, 4,25 mmoles) y cloruro de amonio (134 mg, 4,25 mmoles) en DMF (1 mL) y se calentaron en un tubo sellado en un reactor de microondas durante 20 min a 120°C, a continuación durante 25 min a 160°C y a continuación durante 5 min a 180°C. Después de enfriar, el tubo se purgó para liberar la presión generada durante la reacción y se añadió agua. La disolución se lavó con EtOAc, se aciduló un pH de alrededor de 3 con HCl 1 M y a continuación se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y el disolvente se eliminó para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 57%; LCMS (RT): 1,8 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 136 (MH+).

RMN ^1H (DMSO); δ (ppm): 11,92 (s ancho, 1H); 7,01 (d, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,24 (dd, 1H).

30

54(C) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona

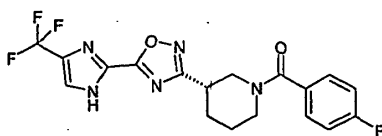
Se añadió gota a gota a 0°C azadicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 141 μ L, 0,72 mmoles) con agitación a una mezcla de 5-(1H-pirrol-2-il)-2H-tetrazol (95 mg, 0,7 mmoles), (4-fluoro-fenil)-{(R)-3-hidroxi-piperidin-1-il}-metanona (100 mg, 0,36 mmoles) y trifetilfosfina soportada en sólido (PS-PPh₃, ex Argonaut Technologies, carga 2,4 mmoles/g, 420 mg, 1 mmol) en diclorometano (4 mL). La mezcla se calentó en un tubo sellado en un reactor de microondas a 100°C durante 30 min. La resina se separó por medio de filtración y se lavó con DCM y MeOH. Las soluciones combinadas se concentraron a vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de DCM/MeOH 100:0 a DCM/MeOH 98:2). La sustancia bruta recuperada de este modo se disolvió a continuación en tolueno y se hizo pasar a través de un cartucho de gel de sílice (Isolute Flash II 2 g, eluyendo con hexano, a continuación con hexano/éter dietílico 75:25, a continuación con hexano/éter dietílico 60:40, a continuación con DCM/MeOH 98:2).

El compuesto del título se obtuvo puro en forma de una goma incolora.

Rendimiento: 30%; LCMS (RT): 6,28 min (Método Q); MS (ES+) produjo m/z: 341,2 (MH+).

RMN ^1H (DMSO- d_6 368K), δ (ppm): 11,31 (s ancho, 1H); 7,45 (dd, 2H); 7,19 (dd, 2H); 6,93 (m, 1H); 6,70 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 4,99 (dddd, 1H); 4,31 (dd, 1H); 3,77 (dd, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,42 (ddd, 1H); 2,4 - 2,23 (m, 2H); 2,03 - 1,90 (m, 1H); 1,73 (m, 1H).

50

Ejemplo 55**(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

55

55(A) Éster etílico de ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico

Se añadió 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropanona (1 g, 3,7 mmoles) a una disolución en acetato trihidrato de sodio (1 g, 7,4 mmoles) en agua (5 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 min. Después de enfriar, se añadió una disolución de glicoxalato de etilo (590 µL, 3 mmoles) y una disolución conc. de amoníaco (500 µL) en MeOH (2 mL) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El pH se ajustó a alrededor de 8 y la disolución se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y el disolvente se eliminó para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 69%; LCMS (RT): 3,31 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 209 (MH+).

55(B) Sal de sodio de ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico

El éster etílico de ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico (245 mg, 1,18 mmoles) se disolvió en una disolución 5M de NaOH (235 µL, 1,18 mmoles) y se calentó durante 12 horas a 70°C. El disolvente se eliminó por medio de destilación azeotrópica con tolueno para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 2,32 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 181 (MH+).

55(C) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

El ácido 4-trifluorometil-1H-imidazol-2-carboxílico (417 mg, 2,06 mmoles) y el éster terc-butílico de ácido (S)-3-(N-hidroxycarbamimidoil)-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 2,06 mmoles) (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 10(C)), se disolvieron en dioxano (5 mL). Se añadió HOAt (561 mg, 4,12 mmoles) agitando, seguido de EDC.HCl (593 mg, 3,1 mmoles). La disolución se calentó a 70°C durante 9h, se enfrió, se añadió agua y la disolución se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y el disolvente se eliminó. El sólido obtenido de este modo se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y se calentó en un tubo sellado a 80°C durante 1 hora en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con una disolución al 5% de ácido cítrico, con NaOH 1 M y con salmuera y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (Biotage gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 10:90) para producir el producto requerido.

Rendimiento: 10%; LCMS (RT): 4,18 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 389 (MH+).

55(D) Sal hidrocioruro (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

El éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (83 mg, 0,214 mmoles) se disolvió en una mezcla 2:1 de DCM/ MeOH (3 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 mL) a 0°C. La disolución se agitó en N₂ durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación el disolvente se eliminó para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 2,80 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 289 (MH+).

55(E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

La sal hidrocioruro de (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (70 mg, 0,214 mmoles) se suspendió en DCM seco (7 mL) a 0°C y se añadió trietilamina (63 µL, 0,45 mmoles), seguido de cloruro de 4-fluorobenzilo (25 µL, 0,214 mmoles). La mezcla se agitó en N₂ a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se lavó con agua, una disolución al 5% de ácido cítrico y salmuera, se secó y se eliminó el disolvente.

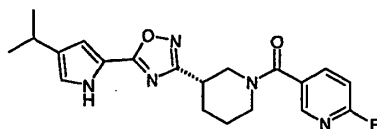
El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título.

Rendimiento: 13%; LCMS (RT): 2,76 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 410,1 (MH+).

RMN ¹H (DMSO-d₆ 353K), δ (ppm): 7,97 (m, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,21 (dd, 2H); 4,28 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,29 - 3,12 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,00 - 1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 56

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



56 (A) 3-Metil-2-metilen-butiraldehído

El compuesto se preparó como se describe en Tetrahedron, 1996, 1231 - 1234, Rendimiento: 37%; RMN ¹H (CDCl₃): 9,54 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 2,81 (m, 1H), 1,09 (d, 1H).

56 (B) Éster metílico de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético

A una disolución de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético (2 g, 8,72 mmoles) en metanol (60 mL), se le añadió H₂SO₄ conc. (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 3h. A continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (20 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (1 x 20 mL), Na₂CO₃ (ac) al 5% (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto éster metílico de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 98%; LCMS (RT): 3,47 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 244,03 (MH+).

56 (C) Éster metílico de ácido 3-hidroxi-4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico

A una disolución de 3-metil-2-metilen-butiraldehído (850 mg, 8,72 mmoles) y éster metílico de ácido (tolueno-4-sulfonilamino)-acético (2,09 g, 8,59 mmoles) en THF (60 mL), se le añadió DBU (2,90 mL, 19,18 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se disolvió en éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (1 x 50 mL), NaHCO₃ (ac) al 5% (1 x 50 mL) y H₂O (1 x 50 mL), a continuación ésta se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto éster metílico de ácido 3-hidroxi-4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 99%; LCMS (RT): 3,94 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 341,00 (MH+).

56 (D) Éster metílico de ácido 4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico

Una disolución de éster metílico de ácido 3-hidroxi-4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico (2,89 g, 8,46 mmoles) en piridina (30 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota POCl₃ (2 mL) a lo largo de 5 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 3 días. La mezcla se vertió en hielo y se diluyó con éter dietílico. Las dos capas se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl al 5% (2 x 20 mL), NaHCO₃ (ac) al 5% (2 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto bruto éster metílico de ácido 4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 68%; LCMS (RT): 4,35 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 324,03 (MH+).

56 (E) Éster metílico de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico

A una disolución de ácido 4-isopropil-1-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico (1,86 g, 5,75 mmoles) en tolueno (100 mL), se le añadió DBU (1,72 mL, 11,50 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 4h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con HCl al 10% (2 x 100 mL), NaHCO₃ (ac) al 5% (2 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL), a continuación ésta se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto bruto éster metílico de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 65%; LCMS (RT): 3,94 min. (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 168,05 (MH+).

56 (F) Ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico

Una mezcla de éster metílico de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico (530 mg, 3,17 mmoles) y NaOH (400 mg, 9,51 mmoles) en dioxano/H₂O 10/1 (110 mL) se sometió a reflujo durante 4h, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se disolvió en H₂O, a continuación se le añadió HCl al 5% para ajustar el pH a 2. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL), a continuación las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 97%; LCMS (RT): 1,16 min (Método H); MS (ES+) produjo m/z: 154,14 (MH+).

56 (G) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de ácido 4-isopropil-1H-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 1,31 mmoles), HOAT (180 mg, 1,31 mmoles), TDCI.HCl (380 mg, 1,96 mmoles) en dioxano (30 mL) se agitó a 50°C durante 2h, a continuación se añadió éster terc-butílico de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamidóil)-piperidin-1-carboxílico (320 mg, 1,31 mmoles, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 10 (C)). La mezcla se agitó durante la noche a 80°C, a continuación a temperatura ambiente durante 24h. El disolvente se eliminó a presión reducida, el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ (ac) al 5% (2 x 30 mL) y con salmuera (1 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en CH₃CN, se añadió trietilamina (182 µL, 1,3 mmoles) y la mezcla se calentó a 130°C durante 5h, en un tubo sellado, en un horno de microondas. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó a través de un cartucho de gel de sílice (eluyente:

hexano/acetato de etilo 80:20) para producir éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico.

Rendimiento: 100%; LCMS (RT): 4,72 min (Método A); MS (ES+) produjo m/z: 261,14 (MH+).

5 **56 (H) (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

Una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 1,31 mmoles) en DCM (60 mL) se enfrió a 0°C, a continuación se añadió HCl (4M en dioxano, 2 mL, 8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 15h, a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (50 mL), a continuación se añadieron ácido 6-fluoro-nicotínico (185 mg, 1,31 mmoles), HOAT (180 mg, 1,31 mmoles), EDCI.HCl (380 mg, 1,96 mmoles) y trietilamina (580 µL, 3,93 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ (ac) al 5% (2 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: hexano/acetato de etilo 50:50) para producir (6-fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona.

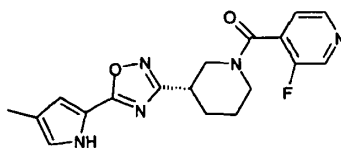
Rendimiento: 26% (aceite de color pardo); [α]_D²⁰ = +90,8 (c = 0,93, CH₃OH); LCMS (RT): 4,23 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 384,1 (MH+).

RMN H¹ (DMSO-d₆, 353K), δ (ppm): 11,71 (s ancho, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,02 (ddd, 1H); 7,20 (dd, 1H); 6,92 (m, 1H); 6,84 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,27 (ddd, 1H); 3,16 - 3,06 (m, 1H); 2,84 (sept, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,97 - 1,75 (m, 2H); 1,66 (m, 1H); 1,21 (d, 6H).

25 **Ejemplo 57 (Suprimido)**

25 **Ejemplo 58**

30 **(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 28 (B), y utilizando ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección.

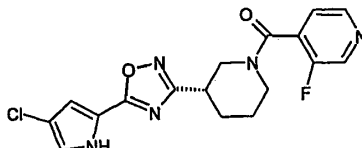
La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:2).

Rendimiento: 98% (Sólido amorfo de color blanco); [α]_D²⁰ = +101,8 (c = 0,94; MeOH); LCMS (RT): 1,91 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 356,1 (MH+).

RMN H¹ (DMSO-d₆, 373 K); δ (ppm): 11,57 (s ancho 1H); 8,61 (s 1H); 8,50 (dd 1H); 7,43 (dd 1H); 6,89 (s 1H); 6,67 (s 1H); 4,45 (m ancho 1H); 3,95 (m ancho 1H); 3,38 (m 1H); 3,30 (m 1H); 3,06 (m 1H); 2,20 (m 1H); 2,11 (s 3H); 1,99 - 1,79 (m 2H); 1,63 (m 1H).

45 **Ejemplo 59**

45 **{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-{(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona**



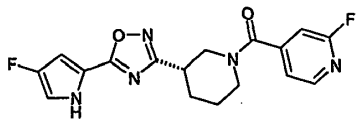
50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 39 (C), y utilizando ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección.

La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:8) y a continuación por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 18%; LCMS (RT): 2,01 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 376,1 (MH+). RMN H¹ (DMSO-d₆ 373K), δ (ppm): 12,26 (s ancho 1H); 8,61 (s 1H); 8,50 (d 1H); 7,43 (dd 1H); 7,18 (d 1H); 6,93 (s 1H); 4,51 (m ancho 1H); 3,87 (m ancho 1H); 3,46 (m 1H); 3,27 (m 1H); 3,10 (m 1H); 2,21 (m 1H); 2,00 - 1,80 (m 2H); 1,64 (m 1H).

5 Ejemplo 60

(2-Fluoro-piridin-4-il)-{(s)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



10 60(A) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de ácido 4-fluoro-1H-pirrol-2-carboxílico (300 mg, 2,33 mmoles), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 50(F), éster terc-butílico de ácido (S)-3-(N-hidroxicarbamimidoyl)-piperidin-1-carboxílico (567 mg, 2,33 mmoles), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 10 (C), EDCI.HCl (672 mg, 3,5 mmoles) y HOBt (315 mg, 2,33 mmoles) en dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación a 80°C durante 24h, en presencia de tamices moleculares 3A activados. Los tamices moleculares se separaron mediante filtración, a continuación se eliminó el disolvente. La purificación del producto bruto se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 8:2).

Rendimiento: 38%; LCMS (RT): 5,91 min (Método D); MS (ES+) produjo m/z: 337,0 (MH+).

60(B) hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-Fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

Una disolución de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (77 mg, 0,23 mmoles) en DCM (3 mL) se enfrió a 0°C, a continuación se añadió HCl 4 M en dioxano (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 2h, a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida.

Rendimiento: cuantitativo.

60(C) (2-Fluoro-piridin-4-il)-{(s)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

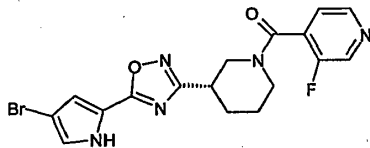
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 60 (B), y utilizando ácido 2-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección.

La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 4:6).

Rendimiento: 61% (sólido de color blanco); LCMS (RT): 1,97 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 360,0 (MH+). RMN H¹ (DMSO-d₆ 353K), δ (ppm): 11,97 (s ancho 1H); 8,32 (d 1H); 7,34 (m 1H); 7,16 (m 1H); 7,04 (dd 1H); 6,78 (m 1H); 4,24 (m ancho 1H); 3,76 (m ancho 1H); 3,46 - 3,05 (m 3H); 2,19 (m 1H); 1,96 - 1,76 (m 2H); 1,66 (m 1H).

40 Ejemplo 61

{(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona



45 61(A) Hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(A) y 28(B), partiendo de ácido 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 44 (B).

Rendimiento: 38%; LCMS (RT): 2,65 min (Método E); MS (ES+) produjo m/z: 297,03 y 299,03.

61(B) {(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona

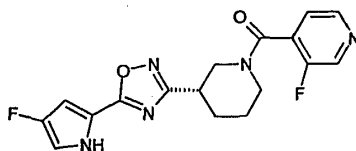
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 61 (A), y utilizando ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección.

La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:2).

Rendimiento: 79%; LCMS (RT): 3,12 min (Método P); MS (ES+) produjo m/z: 419,9 (MH⁺). RMN H¹ (DMSO-d₆ 373K), δ (ppm): 12,34 (s ancho, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,50 (m, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,22 (d, 1H); 6,99 (s, 1H); 4,98 - 3,86 (m ancho, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 2,01 - 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 62

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



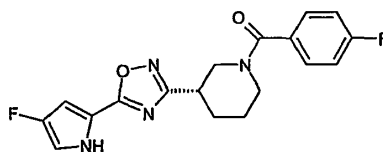
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 60 (B), y utilizando ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección. La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 99:1).

Rendimiento: 64%; LCMS (RT): 1,83 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 360,1 (MH⁺).

RMN H¹ (DMSO-d₆ 373K), δ (ppm): 11,87 (s ancho, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,51 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,01 (m, 1H); 6,76 (s ancho, 1H); 4,75 - 4,20 (m ancho, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,01 - 1,79 (m, 2H); 1,64 (m, 1H).

Ejemplo 63

(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



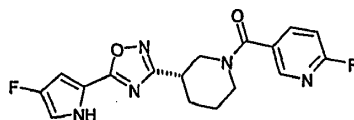
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 60 (B), y utilizando cloruro de 4-fluorobenoilo como agente acilante. La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 98:2).

Rendimiento: 31%; LCMS (RT): 2,21 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 359,1 (MH⁺).

RMN H¹ (DMSO-d₆ 353K), δ (ppm): 12,01 (s ancho 1H); 7,47 (dd 2H); 7,23 (dd 2H); 7,04 (m 1H); 6,68 (m 1H); 4,25 (m 1H); 3,83 (m 1H); 3,33 (dd 1H); 3,20 (ddd 1H); 3,09 (m 1H); 2,20 (m 1H); 1,96 - 1,77 (m 2H); 1,64 (m 1H).

Ejemplo 64

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



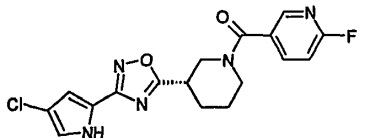
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 60 (B), y utilizando ácido 2-fluoro-piridin-5-carboxílico como el ácido de elección. La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 4:6) y a continuación por medio de una segunda cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM).

Rendimiento: 7% (sólido gomoso de color blanco); LCMS (RT): 1,99 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 360,1 (MH⁺).

RMN ^1H (DMSO- d_6 353K), δ (ppm): 11,99 (s ancho 1H); 8,31 (m 1H); 8,02 (ddd 1H); 7,21 (ddd 1H); 7,05 (dd 1H); 6,78 (m 1H); 4,24 (m 1H); 3,80 (m 1H); 3,38 (dd 1H); 3,27 (ddd 1H); 3,13 (m 1H); 2,20 (m 1H); 1,97 - 1,77 (m 2H); 1,76 (m 1H).

5 Ejemplo 65

{{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona



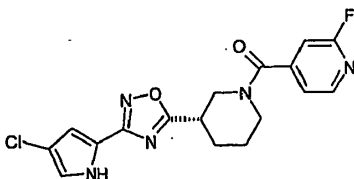
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 43 (E), y utilizando ácido 2-fluoro-piridin-5-carboxílico como el ácido de elección. La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 40:1).

15 Rendimiento: 56% (sólido amorfo de color blanco); $[\alpha_D] = +125,0$ (c = 0,98; MeOH); LCMS (RT): 2,12 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 376,1 (MH+).

20 RMN ^1H (DMSO- d_6 353K), δ (ppm): 11,88 (s ancho 1H); 8,13 (m 1H); 8,02 (ddd 1H); 7,22 (dd 1H); 7,04 (d 1H); 6,70 (d 1H); 4,23 (m 1H); 3,76 (m 1H); 3,55 (dd 1H); 3,41 (ddd 1H); 3,33 (ddd 1H); 2,25 (m 1H); 1,97 (m 1H); 1,82 (m 1H); 1,68 (m 1H).

Ejemplo 66

{{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 43 (E), y utilizando ácido 2-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección.

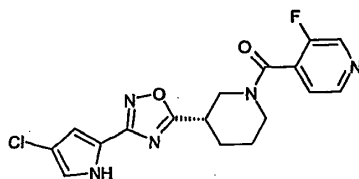
La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 40:1) y a continuación por medio de una cromatografía en columna instantánea sucesiva (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1).

35 Rendimiento: 66% (sólido amorfo de color blanco); $[\alpha_D] = +120,6$ (c = 0,79; MeOH); LCMS (RT): 2,12 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 376,1 (MH+).

40 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 11,90 (s ancho 1H); 8,33 (d 1H); 7,34 (m 1H); 7,16 (m 1H); 7,04 (d 1H); 6,70 (d 1H); 4,16 (m ancho 1H); 3,70 (m ancho 1H); 3,54 (dd 1H); 3,41 (m 1H); 3,30, (m 1H); 2,25 (m 1H); 1,96(m 1H); 1,82 (m 1H); 1,67 (m 1H).

Ejemplo 67

{{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona



45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en

el Ejemplo 43 (E), y utilizando ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección. La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1).

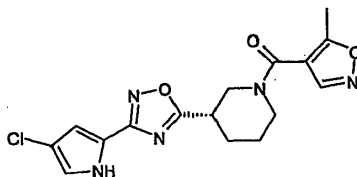
Rendimiento: 84% (sólido amorfo de color blanco); $[\alpha_D] = +107,7$ ($c = 1,09$; MeOH); LCMS (RT): 2,00 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z : 376,1 (MH+).

5 RMN 1H (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 11,90 (s ancho 1H); 8,65 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,44 (dd 1H); 7,04 (d 1H); 6,70 (m ancho 1H); 4,51 (m ancho 1H); 4,07 (m ancho 1H); 3,57 (dd 1H); 3,38 (m 2H); 2,25 (m 1H); 1,99 (m 1H); 1,83 (m 1H); 1,66 (m 1H).

Ejemplo 68

10

{{(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona



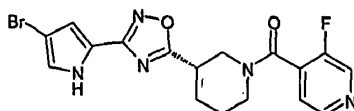
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 43 (E), y utilizando ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico como el ácido de elección. La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH 40:1).

20 Rendimiento: 38% (sólido amorfo de color blanco); $[\alpha_D] = +95,1$ ($c = 0,54$; MeOH); LCMS (RT): 2,09 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z : 362,1 (MH+).

RMN 1H (DMSO- d_6 , 373K), δ (ppm): 11,77 (s ancho 1H); 8,54 (s 1H); 7,02 (m 1H); 6,70 (m 1H); 4,23 (dd 1H); 3,79 (dd 1H); 3,57 (dd 1H); 3,37 (m 2H); 2,47 (d 3H); 2,25 (m 1H); 1,97 (m 1H); 1,85 (m 1H); 1,66 (m 1H).

Ejemplo 69

{{(S)-3-[3-(4-Bromo-1h-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona



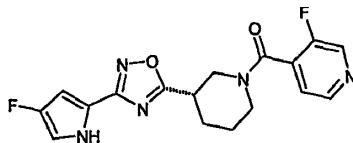
30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 45 (A), y utilizando ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección. La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 0:100).

35 Rendimiento: 60% (sólido amorfo de color blanco); $[\alpha_D] = +100,3$ ($c = 0,525$, MeOH); LCMS (RT): 5,20 min (Método T); MS (ES+) produjo m/z : 419,9 (MH+).

40 RMN 1H (DMSO- d_6 353K), δ (ppm): 11,97 (s ancho 1H); 8,64 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,45 (dd 1H); 7,08 (m 1H); 6,76 (m ancho 1H); 4,51 (s ancho 1H); 4,06 (m ancho 1H); 3,57 (dd 1H); 3,37 (m 2H); 2,25 (m 1H); 1,99 (m 1H); 1,81 (m 1H); 1,64 (m 1H).

Ejemplo 70

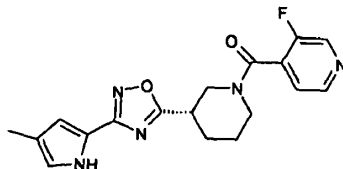
45 **(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-metanona**



50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de la sal hidrocloreto de (S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 52 (A), y utilizando ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección.

Rendimiento: 40% (sólido de color blanco); LCMS (RT): 1,83 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 360,1 (MH+).
 RMN ^1H (DMSO- d_6 353K), δ (ppm): 11,46 (s ancho 1H); 8,64 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,45 (dd 1H); 6,86 (m 1H); 6,54 (m ancho 1H); 4,49 (m ancho 1H); 4,07 (m ancho 1H); 3,56 (dd 1H); 3,34 (m 2H); 2,25 (m 1H); 1,99 (m 1H); 1,82 (m 1H); 1,64 (m 1H).

5

Ejemplo 71**(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

10

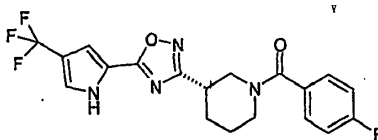
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de trifluoroacetato de (S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 31 (E), y utilizando ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico como el ácido de elección. La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1).

15

Rendimiento: 65% (sólido amorfo de color blanco); $[\alpha]_D^{25} = +112,1$ (c = 0,80; MeOH); LCMS (RT): 1,89 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 356,1 (MH+).

20

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 11,16 (s ancho 1H); 8,65 (s 1H); 8,52 (dd 1H); 7,45 (dd 1H); 6,74 (s 1H); 6,57 (m ancho 1H); 4,51 (m ancho 1H); 4,06 (m ancho 1H); 3,56 (dd 1H); 3,34 (m ancho 2H); 2,24 (m 1H); 2,08 (s 3H); 1,98 (m 1H); 1,82 (m 1H); 1,64 (m 1H).

Ejemplo 72 (Suprimido)**Ejemplo 76****(4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona**

30

76(A) Éster 1-terc-butílico éster 2-bencilico de 4-trifluorometil-pirrol-1,2-dicarboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos referidos por X. Qui, F. Qing, J. Org. Chem. 2002, 67, 7162-7164; y X. Qui, F. Qing, J. Org. Chem. 2003, 68, 3614-3617.

35

76(B) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

El éster 1-terc-butílico éster 2-bencilico de ácido 4-trifluorometil-pirrol-1,2-dicarboxílico (498 mg, 1,35 mmoles) se suspendió en HCl 4 M en dioxano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 6 horas. A continuación el disolvente se eliminó proporcionando un sólido de color amarillo pálido, que se disolvió en EtOH (15 ml) y se sometió a hidrogenólisis a 1,41 Kg/cm 2 , a temperatura ambiente, en presencia de Pd/C al 10% (40 mg) durante 2 horas. El catalizador se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró hasta sequedad proporcionando 220 mg de un sólido de color blanquecino. Una mezcla de este producto (163 mg, 0,91 mmoles), HOAT (149 mg, 1,1 mmoles), EDCI.HCl (211 mg, 1,1 mmoles) en DCM seco (20 mL) se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió éster terc-butílico de ácido (S)-3-(N-hidroxycarbamimidóil)-piperidin-1-carboxílico (204 mg, 0,84 mmoles) (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 10(C)) y la agitación a RT se mantuvo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, a continuación con ácido cítrico (ac) al 5% y una solución saturada de NaHCO $_3$ (ac). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ y se concentró hasta sequedad proporcionando un sólido de color beige (261 mg). Este sólido (250 mg) se suspendió en CH $_3$ CN (3 ml) y se calentó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 3 horas, en un tubo sellado. A continuación, la disolución se concentró *vacuo* y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 60:40) proporcionando 192 mg de un sólido de color blanco.

50

Rendimiento: 55% (a lo largo de 4 etapas); LCMS (RT): 8,2 min (Método M); MS (ES+) produjo m/z: 409,0 (M+23), 287,0 (M-99).

76(C) Hidrocloruro de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina

(S)-3-[5-(4-Trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico éster terc-butílico de ácido (192 mg, 0,5 mmoles) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 1,39 min (Método L); MS (ES+) produjo m/z: 287,0 (M+1).

76(D) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

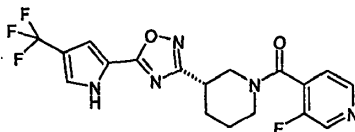
Una mezcla de hidrocloruro de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (73 mg, 0,22 mmoles), cloruro de 4-fluorobenzoilo (26 μ l, 0,22 mmoles) y trietilamina (68 μ l, 0,48 mmoles) en DCM (7 ml), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 60:40) proporcionando 71 mg de un sólido de color blanco.

Rendimiento: 79% (sólido de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +94,3$ (c = 1,0, MeOH); pf = 183,5°C; LCMS (RT): 2,49 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 408,9 (MH+).

RMN H^1 (DMSO- d_6 353K), δ (ppm): 12,83 (s ancho, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,47 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 7,21 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,35 (dd, 1H); 3,22 (ddd, 1H); 3,13 (ddd, 1H); 2,21 (m, 1H); 1,97 - 1,78 (m, 2H); 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 77

(3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



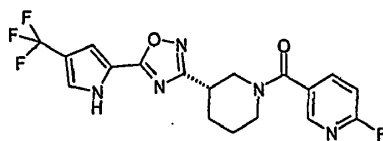
Una mezcla de ácido 3-fluoro-isonicotínico (43 mg, 0,30 mmoles) HOAT (50 mg, 0,37 mmoles), EDCI.HCl (71 mg, 0,37 mmoles) en DCM seco (8 mL) se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se añadió a una disolución de hidrocloruro de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (93 mg, 0,28 mmoles), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 76(C), y trietilamina (50 μ L, 0,37 mmoles) en DCM (2 mL) y la disolución se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea del producto bruto (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 15: 85) proporcionó 66 mg de una espuma de color blanco.

Rendimiento: 57% (espuma de color blanco); $[\alpha]_D^{20} = +76,4$ (c = 0,5, MeOH); LCMS (RT): 2,15 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 410,1 (MH+).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , 373 K), δ (ppm): 12,70 (s ancho, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,50 (dd, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,19 (s ancho, 1H); 4,86 - 3,65 (m ancho, 2H); 3,42 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,01 - 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 78

(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona



El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 77, partiendo de hidrocloruro de 3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina (93 mg, 0,28 mmoles), preparado como se ha descrito en el Ejemplo 76(C), y utilizando ácido 6-fluoro-nicotínico (43 mg, 0,30 mmoles) como el ácido de elección. El

compuesto final se purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 30:70).

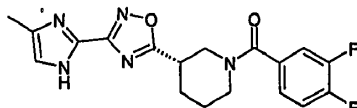
Rendimiento: 38% (sólido de color blanquecino); $[\alpha]_D^{20} = +124,0$ (c = 0,5, MeOH); pf = 165,7°C; LCMS (RT): 2,26 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 410,1 (MH+).

5 RMN H^1 (DMSO- d_6 , 353K), δ (ppm): 12,80 (s ancho, 1H); 8,31 (ddd, 1H); 8,03 (ddd, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,21 (ddd, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,41 (dd, 1H); 3,28 (ddd, 1H); 3,17 (ddd, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,00 - 1,78 (m, 2H); 1,68 (m, 1H).

Ejemplo 79

10

(3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona



15

79(A) N-Hidroxi-4-metil-1H-imidazol-2-carboxamida

Una disolución de 4-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo (83 mg, 0,776 mmoles), preparado de acuerdo con Helvetica Chimica Acta, 2005, 88, 2454-2469, y NH_2OH (50% agua, 0,191 ml, 3,104 mmoles) en etanol absoluto (2 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. El disolvente se evaporó para producir 110 mg de un sólido amorfo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Rendimiento: cuantitativo; LC-MS (RT): 0,31 min (Método H), MS (ES+) produjo m/z: 140,9 (MH+).

79(B) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico

25

Se añadieron HOBT (118 mg, 0,776 mmoles) y EDC (222 mg, 1,164 mmoles) a una disolución agitada de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (177 mg, 0,776 mmoles) en dioxano (1,5 ml) a temperatura ambiente. Al cabo de 1 h, se añadió una disolución de N-hidroxi-4-metil-1H-imidazol-2-carboxamida (0,776 mmoles) en dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 24 h. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ (ac) al 5%; la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 2:1) para producir 240 mg de un producto puro.

30

Una mezcla del producto obtenido (240 mg, 0,683 mmoles) y tamices moleculares (4A, 50 mg) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 130°C durante 3 h en un tubo sellado, bajo irradiación. Los tamices moleculares se separaron mediante filtración y la disolución se concentró. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 2:1) para producir 152 mg del compuesto del título (aceite viscoso transparente).

35

Rendimiento: 67%; LC-MS (RT): 1,05 min (Método H), MS (ES+) produjo m/z: 334,0 (MH+).

40

79(C) Dihidrocloreuro de (S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (152 mg, 0,456 mmoles) y HCl (disolución 4 M en dioxano, 0,57 ml) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 20 h. El disolvente se evaporó para producir un sólido de color blanco (140 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

Rendimiento: cuantitativo; LC-MS (RT): 0,32 min (Método H), MS (ES+) produjo m/z: 234,1 (MH+).

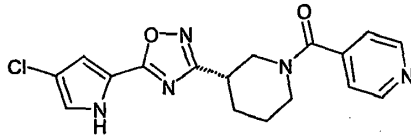
79(D) (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona

50

Una mezcla de cloruro de 3,4-difluoro-benzoilo (0,057 ml, 0,456 mmoles) en 2 ml de diclorometano se añadió a una disolución agitada de dihidrocloreuro de (S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (140 mg, 0,456 mmoles) y trietilamina (0,255 ml, 1,824 mmoles) en 2 ml de diclorometano a 0°C. Al cabo de 30 min el disolvente se evaporó, el residuo se repartió entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ (ac.) al 5%. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 20/0,8) para producir 118 mg del compuesto del título (sólido amorfo).

55

Rendimiento: 69%. LCMS (RT): 1,92 min (Método N); MS (ES+) produjo m/z: 374,3 (MH+). RMN H^1 (DMSO- d_6 , 353 K), δ (ppm): 12,58 (s ancho, 1H); 7,53 - 7,40 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 6,93 (s, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,42 (ddd, 1H); 3,29 (ddd, 1H); 2,27 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 1,98 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,66 (m, 1H).

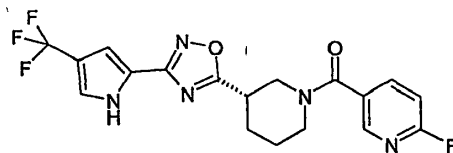
Ejemplo 80**{{(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-piridin-4-il-metanona**

5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 28(C), partiendo de hidrocloruro de (S)-3-[5-(4-cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 39 (C), y utilizando ácido isonicotínico como el ácido de elección.

10 La purificación se realizó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:8 + NH₄OH al 1%).

Rendimiento: 38% (sólido gomoso de color blanco); LCMS (RT): 1,62 min (Método S); MS (ES+) produjo m/z: 358,1 (MH+).

15 Ejemplo 81**(6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona****20 81(A) Amiduro de ácido 4-trifluorometil-1H-pirrol-2- carboxílico**

Se añadió carbonildiimidazol (379 mg, 2,34 mmoles) a una disolución de ácido 4-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxílico (350 mg, 1,95 mmoles) en MeCN (10 mL) y se agitó durante 90 min. Se añadió una disolución concentrada de NH₄OH (2 mL) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 90 min. El disolvente se eliminó, se añadió una disolución de ácido cítrico al 10% (10 mL) y la disolución se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó para producir el producto en forma de un jarabe.

25 Rendimiento: 100% LCMS (RT): 1,29 min (Método L); MS (ES+) produjo m/z: 178,9 (MH+).

30 81(B) 4-Trifluorometil-N-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamida

Una disolución de amiduro de ácido 4-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxílico (347 mg, 1,95 mmoles) en oxiclورو de fósforo (5 mL) se calentó a 100°C durante 5 minutos, se enfrió, se añadió hielo, se alcalinizó con una disolución conc. de NH₄OH, a continuación se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y el disolvente se eliminó para producir un aceite de color pardo pálido. Este producto se trató con una disolución de hidroxilamina al 50% en agua (1,2 mL, 20 mmoles) y se calentó a reflujo durante 1h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 0:100) para producir el producto en forma de un jarabe.

35 Rendimiento: 42% LCMS (RT): 0,93 min (Método L); MS (ES+) produjo m/z: 193,9 (MH+).

40 81(C) Éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla de ácido (S)-N-Boc-nipecótico (206 mg, 0,90 mmoles), HOAT (147 mg, 1,08 mmoles), EDCI.HCl (207 mg, 1,08 mmoles) en DCM seco (15 mL) se agitó en N₂ durante 45 minutos, a continuación se añadió 4-Trifluorometil-N-hidroxi-1H-pirrol-2-carboxamida (160 mg, 0,83 mmoles) y la disolución se agitó a lo largo de 3 horas. La disolución se lavó con agua, una disolución de ácido cítrico al 10% y una disolución de NaHCO₃ 5%, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó para producir un residuo que se purificó por medio de cromatografía instantánea (cartucho de gel de sílice, gradiente de eluyente: de hexano/acetato de etilo 100:0 a hexano/acetato de etilo 80:20). El sólido obtenido de este modo se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y se calentó en un tubo sellado a 80°C durante 75 min en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó y el residuo bruto se

45
50

purificó por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 70:30) para producir el producto en forma de un jarabe.

Rendimiento: 43 %; LCMS (RT): 2,66 min (Método L); MS (ES+) produjo m/z: 408,9 (MNa+).

5 **81(D) Sal hidrocioruro de (S)-3-[3-(4-Trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina**

El éster terc-butílico de ácido (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-carboxílico (140 mg, 0,36 mmoles) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo; LCMS (RT): 1,38 min (Método L); MS (ES+) produjo m/z: 286,9 (M+1).

15 **81(E) (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-Trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona**

Una mezcla de ácido 6-Fluoro-nicotínico (37 mg, 0,26 mmoles), HOAT (38 mg, 0,28 mmoles), EDCI.HCl (55 mg, 0,28 mmoles) en DCM seco (8 mL) se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se añadió a una disolución de sal hidrocioruro de (S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidina (77 mg, 0,24 mmoles) y trietilamina (73 uL, 0,54 mmoles) en DCM (2 mL) y la disolución se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea del producto bruto (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 50 : 50) proporcionó 72 mg de un sólido gomoso.

Rendimiento: 73%; LCMS (RT): 2,12 min (Método L); MS (ES+) produjo m/z: 409,8 (MH+), 431,9 (M-Na+).

25 **FARMACOLOGÍA:**

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR5. Como tales, no parece que estos compuestos se unan al sitio de reconocimiento de glutamato ortostérico, y no activan los mGluR5 en sí mismos. En lugar de eso, la respuesta de mGluR5 a una concentración de glutamato o de agonista de mGluR5 aumenta cuando están presentes los compuestos de Formula I. Se espera que los compuestos de Formula I tengan su efecto en mGluR5 en virtud de su capacidad para aumentar la función del receptor.

30 **EJEMPLO A**

35 **Análisis de mGluR5 sobre astrocitos corticales cultivados de rata**

Bajo exposición a factores de crecimiento (factor de crecimiento de fibroblastos básico, factor de crecimiento epidérmico), los astrocitos cultivados de rata expresan transcritos de mGluR acoplados a Gq del grupo I, esto es mGluR5, pero ninguna de las variantes de empalme de mGluR1, y como consecuencia, una expresión funcional de los receptores mGluR5 (Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15:6103-9): La estimulación de los receptores mGluR5 con el agonista selectivo CHPG y el bloqueo completo de la hidrólisis de fosfoinosítido (PI) inducida por glutamato y la subsiguiente movilización de calcio intracelular con un antagonista específico como MPEP confirman la expresión única de los receptores mGluR5 en esta preparación. Esta preparación se estableció y utilizó con el fin de evaluar las propiedades de los compuestos de la presente invención para aumentar la movilización de Ca²⁺ inducida por glutamato sin mostrar ninguna actividad significativa cuando se aplican en ausencia de glutamato.

45 **Cultivo de astrocitos corticales primarios:**

Se prepararon cultivos gliales primarios a partir de córtices de embriones Sprague-Dawley de 16 a 19 días de edad utilizando una modificación de los métodos descritos por McCarthy y de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 y Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15 (9):6103-9. Los córtices se diseccionaron y a continuación se disociaron mediante trituración en un tampón estéril que contenía KCl 5,36 mM, NaHCO₃ 0,44 mM, KH₂PO₄ 4,17 mM, NaCl 137 mM, NaH₂PO₄ 0,34 mM, 1 g/L de glucosa. El producto homogeneizado celular resultante se cultivo en placa en matraces T175 revestidos previamente con poli-D-lisina (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) en Medio de Eagle Modificado por Dubelcco (D-MEM GlutaMA[®] I, Invitrogen, Basel, Switzerland) tamponado con HEPES 25 mM y NaHCO₃ 22,7 mM, y con un suplemento de 4,5 g/L de glucosa, piruvato 1 mM y suero bovino fetal al 15 % (FBS, Invitrogen, Basel, Switzerland), penicilina y estreptomina y se incubó a 37°C con CO₂ al 5%. Para la siembra subsiguiente, el suplemento de FBS se redujo al 10 %. Al cabo de 12 días, las células se subcultivaron en placa por medio de tripsinización sobre placas de 384 pocillos revestidos previamente con poli-D-lisina a una densidad de 20.000 células por pocillo en tampón de cultivo.

Análisis de movilización de Ca²⁺ utilizando astrocitos corticales de rata:

Después de un día de incubación, las células se lavaron con tampón de análisis que contenía: NaCl 142 mM, KCl 6 mM, Mg₂SO₄ 1 mM, CaCl₂ 1 mM, HEPES 20 mM, 1 g/L de glucosa, sulfipirazona 0,125 mM, pH 7,4. Al cabo de 60 min de carga con Fluo-4 4 μM (TefLabs, Austin, TX), las células se lavaron tres veces con 50 μl de Tampón PBS y se volvieron a suspender en 45 μl de Tampón de análisis. Las placas se transfirieron a continuación a un Lector de Placas Formador de Imágenes mediante Láser Fluorescente (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para la evaluación del flujo de calcio intracelular. Después de verificar la fluorescencia de la línea base durante 10 s, se añadió una disolución que contenía 10 μM de compuesto representativo de la presente invención diluido en Tampón de Análisis (15 μl de diluciones 4X) a la placa celular en ausencia o en presencia de glutamato 300 nM. En estas condiciones experimentales, esta concentración induce menos de 20% de la respuesta máxima del glutamato y fue la concentración utilizada para detectar las propiedades moduladoras alostéricas positivas de los compuestos de la presente invención. La concentración final de DMSO en el análisis fue de 0,3 %. En cada experimento, se verificó a continuación la fluorescencia como una función del tiempo durante 3 minutos y los datos se analizaron utilizando Microsoft Excel y GraphPad Prism. Cada uno de los datos se midió también dos veces.

Los resultados en la Figura 1 representan el efecto de 10 μM del Ejemplo Núm. 1 sobre los cultivos celulares que expresan mGluR5 cortical en ausencia o en presencia de glutamato 300 nM. Los datos se expresan como el porcentaje de respuesta máxima observado con glutamato 30 μM aplicado a las células. Cada gráfica de barras es la media y el E.T.M. de los datos por duplicado y es representativa de tres experimentos independientes.

Los resultados mostrados en el Ejemplo A demuestran que los compuestos descritos en la presente invención no tienen un efecto per se sobre mGluR5. En lugar de eso, cuando los compuestos se añaden junto con un agonista de mGluR5 tal como glutamato, el efecto medido resulta potenciado significativamente en comparación con el efecto del agonista solo a la misma concentración. Este dato indica que los compuestos de la presente invención son moduladores alostéricos positivos de los receptores mGluR5 en preparaciones nativas.

EJEMPLO B**Análisis de mGluR5 sobre la expresión de HEK: mGluR5 de rata****Cultivo Celular**

Se determinó la expresión funcional positiva de células HEK-293 que expresan establemente el receptor mGluR5 de rata midiendo los cambios del Ca²⁺ intracelular utilizando un Lector de Placas Formador de Imágenes mediante Láser Fluorescente (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) en respuesta al glutamato o a agonistas y antagonistas selectivos de mGluR5 conocidos. Los productos de la RT-PCR de mGluR5 de rata en células HEK-293 se secuenciaron y se encontró que eran idénticos en 100% a la secuencia de referencia de Genbank (NM_017012) de mGluR5 de rata. Las células HEK-293 que expresan mGluR5 se mantuvieron en medios que contenían DMEM, Suero Bovino Fetal (10%) sometido a diálisis, Glutamax[®] (2 mM), Penicilina (100 unidades/ml), Estreptomina (100 μg/ml), Geneticina (100 μg/ml) e Higromicina-B (40 μg/ml) a 37°C/CO₂ al 5%.

Análisis de movilización de Ca²⁺ basado en células fluorescentes

Después de un día de incubación, las células se lavaron con tampón de análisis que contenía: NaCl 142 mM, KCl 6 mM, Mg₂SO₄ 1 mM, CaCl₂ 1 mM, HEPES 20 mM, 1 g/L de glucosa, sulfipirazona 0,125 mM, pH 7,4. Al cabo de 60 min de carga con Fluo-4 4 μM (TefLabs, Austin, TX), las células se lavaron tres veces con 50 μl de Tampón de PBS y se volvieron a suspender en 45 μl de Tampón de análisis. Las placas se transfirieron a continuación a un Lector de Placas Formador de Imágenes mediante Láser Fluorescente (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para la evaluación del flujo de calcio intracelular. Después de verificar la fluorescencia de la línea base durante 10 segundos, se añadieron a la célula concentraciones crecientes del compuesto representativo (de 0,01 a 60 μM) de la presente invención diluido en Tampón de Análisis (15 μl de diluciones 4x). La concentración de DMSO final en el análisis fue de 0,3 %. En cada uno de los experimentos, la fluorescencia se verificó a continuación como una función del tiempo durante 3 minutos y los datos se analizaron utilizando Microsoft Excel y GraphPad Prism. Cada dato se midió también dos veces.

En estas condiciones experimentales, esta línea celular HEK con mGluR5 de rata es capaz de detectar directamente moduladores alostéricos positivos sin la necesidad de la adición simultánea de glutamato o de agonista de mGluR5. De este modo, DFB, CPPHA y CDPPB, moduladores alostéricos positivos de referencia publicados que son inactivos en cultivo de astrocitos corticales de rata en ausencia de glutamato añadido (Liu et al (2006) Eur. J. Pharmacol. 536:262-268; Zhang et al (2005); J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1212-1219) están activando, en este sistema, los receptores mGluR5 de rata.

Las curvas de concentración-respuesta de los compuestos representativos de la presente invención se generaron utilizando el soporte lógico Prism GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, USA). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros:

$$5 \quad (Y = \text{Límite Inferior} + (\text{Límite Superior} - \text{Límite Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogCE}_{50} - X) * \text{Pendiente de Hill})))$$

permitiendo la determinación de los valores de CE_{50} .

10 La Tabla 1 de más abajo representa la CE_{50} media obtenida a partir de al menos tres experimentos independientes de moléculas seleccionadas realizados por duplicado.

Tabla 1:

EJEMPLO	Flujo* de Ca ⁺⁺	EJEMPLO	Flujo* de Ca ⁺⁺	EJEMPLO	Flujo* de Ca ⁺⁺
1	+++	25	++	49	++
2	+++	26	++	50	+++
3	+++	27	+++	51	+++
4	++	28	+++	52	+++
5	+++	29	+++	53	+++
6	+++	30	+++	54	+++
7	+++	31	+++	55	++
8	++	32	+++	57	++
9	++	33	+++	58	+++
10	+++	34	+++	60	+++
11	++	35	+++	64	++
12	++	36	+++	65	++
13	+	37	++	66	++
14	+	38	++	67	++
15	+	39	+++	68	++
16	++	40	+++	69	++
17	++	41	+++	70	++
18	++	42	+++	71	++
19	++	43	+++	72	++
20	+	44	+++	76	+
21	+++	44	+	77	++
22	+++	45	+++	79	++
23	++	46	+++		
24	++	47	++		

***Leyenda de la Tabla:**

(+): $CE_{50} > 10 \mu\text{M}$

(++): $1 \mu\text{M} < CE_{50} < 10 \mu\text{M}$

(+++): $CE_{50} < 1 \mu\text{M}$

EJEMPLO C

15

Análisis de unión a mGluR5

La actividad de los compuestos de la invención se examinó siguiendo una técnica de unión de radioligandos mediante el uso de cerebro completo de rata y 2-metil-6-(feniletinil)-piridina tritlada ($[^3\text{H}]\text{-MPEP}$) como ligando

siguiendo métodos similares a los descritos por Gasparini et al. (2002) en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:407-409 y por Anderson et al. (2002) en *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 303 (3) 1044-1051.

Preparación de membrana:

Se diseccionaron córtices de cerebros de ratas Sprague-Dawley de 200-300 g (Charles River Laboratories, L'Arbresle, Francia). Los tejidos se homogeneizaron en 10 volúmenes (vol/peso) de HEPES-NaOH 50 mM (pH 7,4) enfriado con hielo utilizando un disruptor Polytron (Kinematica AG, Luzern, Switzerland) y se centrifugaron durante 30 min. a 40.000 g (4°C). El sobrenadante se descartó y el sedimento se lavó dos veces mediante resuspensión en 10 volúmenes de HEPES-NaOH 50 mM. Las membranas se recogieron a continuación mediante centrifugación y se lavaron antes de la resuspensión final en 10 volúmenes de HEPES-NaOH 20 mM, pH 7,4. La concentración de proteína se determinó mediante el método Bradford (análisis de proteínas Bio-Rad, Reinach, Switzerland) con albúmina de suero bovino como patrón.

Experimentos de unión de [³H]-MPEP:

Las membranas se descongelaron y se resuspendieron en tampón de unión que contenía HEPES-NaOH 20 mM, MgCl₂ 3 mM, CaCl₂ 3 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4. Se llevaron a cabo estudios competitivos mediante incubación durante 1h a 4°C: [³H]-MPEP 3 nM (39 Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U.K.), 50 µg de membrana y un intervalo de concentración de 0,003 nM - 30 µM de los compuestos, para un volumen de reacción total de 300 µl. La unión no específica se definió utilizando MPEP 30 µM. La reacción se terminó mediante filtración rápida sobre placas de filtro de fibra de vidrio (placas de filtro GF/B de 96 pocillos Unifilter, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Switzerland) utilizando 4 x 400 µl de tampón enfriado con hielo utilizando una cosechadora celular (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA). La radiactividad se determinó mediante espectrometría de centelleo en líquido utilizando un lector de placas de 96 pocillos (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA).

Análisis de los datos:

Las curvas de inhibición se generaron utilizando el programa Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA). Las determinaciones de la CI₅₀ se realizaron a partir de los datos obtenidos de curvas de respuesta a la concentración de 8 puntos utilizando un análisis de regresión no lineal. Se calcularon las medias de las CI₅₀ obtenidas a partir de al menos tres experimentos independientes de moléculas seleccionadas realizados por duplicado.

Los compuestos de esta solicitud tienen valores de CI₅₀ en el intervalo de menos de 100 µM. El Ejemplo Núm. 1 tiene un valor de CI₅₀ de menos de 30 µM.

Los resultados mostrados en los Ejemplos A, B y C demuestran que los compuestos descritos en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de los receptores mGluR5 de rata. Estos compuestos son activos en sistemas nativos y son susceptibles de inhibir la unión del modulador alostérico [³H]-MPEP de mGluR5 prototipo conocido por unirse remotamente desde el sitio de unión al glutamato en los dominios transmembrana de los receptores mGluR5 (Malherbe et al (2003) *Mol. Pharmacol.* 64(4):823-32)

De este modo, se espera que los moduladores alostéricos positivos proporcionados en la presente invención aumenten la eficacia de los agonistas de glutamato o mGluR5 en los receptores de mGluR5. Por lo tanto, se espera que estos moduladores alostéricos positivos sean útiles para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato descrita para ser tratada en la presente memoria y otras que puedan ser tratadas por medio de tales moduladores alostéricos positivos.

EJEMPLO D

Modelo de esquizofrenia por anfetamina

Los aumentos inducidos por anfetamina de la ambulación locomotora son bien conocidos y se utilizan ampliamente como modelo de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Este modelo está basado en la evidencia de que la anfetamina aumenta los comportamientos motores y puede inducir un estado sicótico en seres humanos (Yui et al. (2000) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 914:1-12). Adicionalmente, es bien sabido que los aumentos de la actividad locomotora inducidos por anfetamina son bloqueados por fármacos antipsicóticos que son eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia (Arnt (1995) *Eur. J. Pharmacol.* 283:55-62). Estos resultados demuestran que la activación locomotora inducida por anfetamina es un modelo útil para el rastreo de compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento de la esquizofrenia.

Sujetos: Los presentes estudios se realizaron de acuerdo con las políticas de cuidado y uso de animales de Addex Pharmaceuticals y las leyes y directivas para el cuidado y uso de animales del gobierno de Suiza. Se alojaron por

grupos ratones C57BL6/j macho (20-30 g) de 7 semanas de edad en el momento de su liberación en una instalación de temperatura y humedad controlada en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad durante al menos 7 días antes de su uso. Los ratones tuvieron acceso a alimento y agua ad libitum excepto durante los experimentos de la actividad locomotora.

5 **Evaluación de la actividad locomotora (ambulatoria):** Se sometieron a ensayo los efectos de los compuestos sobre la activación locomotora inducida por anfetamina en ratones. La actividad locomotora de los ratones se sometió a ensayo en cajas de plástico de color blanco de 35 cm X 35 cm cuadradas con paredes de 40 cm de altura. La actividad locomotora (ambulaciones) se controló por medio de un sistema de seguimiento por video (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, Francia) que registró los movimientos ambulatorios de los ratones. Los ratones no habían sido sometidos a tratamiento previo con el aparato antes del ensayo. Los días del ensayo, los compuestos de ensayo (10, 30, 50 o 100 mg/kg i.p. (intraperitoneal)) o vehículo se administraron 120 minutos antes de la inyección de anfetamina (3,0 mg/kg s.c.) o solución salina. Los ratones se colocaron en las cajas locomotoras inmediatamente después de la inyección de anfetamina o de vehículo con solución salina y su actividad locomotora, 15 definida como la distancia recorrida en centímetros (cm), se midió durante 60 minutos.

20 **Administración de compuesto:** Los compuestos se prepararon en forma de una microsuspensión en agua estéril (60% de volumen final) y Labrafil M1944 CS (aceite de semilla de albaricoque - Gattefossé, Saint Priest, Francia) (40% de volumen final) y se administraron en un volumen de 10 ml/kg. Los ratones tratados con compuesto-vehículo recibieron el volumen equivalente de disolución de vehículo i.p. en ausencia del compuesto añadido. Se disolvió sulfato de D-anfetamina (Amino AG, Neuenhof, Switzerland) en solución salina y se administró a una dosis de 3,0 mg/kg s.c. en un volumen de 10 ml/kg. Los ratones tratados con D-anfetamina-vehículo recibieron un volumen equivalente de vehículo con solución salina inyectado s.c.

25 **Análisis estadísticos:** Los análisis estadísticos se realizaron utilizando soporte lógico estadístico GraphPad PRISM (GraphPad, San Diego, CA, USA). Los datos se analizaron utilizando un análisis de la varianza de una vía (ANOVA) seguido de comparaciones múltiples corregidas de Bonferroni post-hoc, cuando fue apropiado. El nivel de significación se ajustó a $p < 0,05$.

30 **Efecto de los compuestos sobre la actividad locomotora inducida por anfetamina en ratones**

El compuesto representativo de la invención atenuó significativamente el aumento de la actividad locomotora inducida por anfetamina.

35 Los compuestos de la presente invención son moduladores alostéricos de los receptores de mGluR5, son útiles para la producción de medicamentos, especialmente para la prevención o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central así como de otros trastornos modulados por este receptor.

40 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, o combinados con otros agentes farmacéuticos eficaces en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente.

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

Los ejemplos típicos de las recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

45 **1) Comprimidos**

Compuesto del ejemplo 1	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

50 En este ejemplo, el compuesto del ejemplo 1 se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los ejemplos descritos de acuerdo con la invención.

2) Suspensión

5 Se prepara una suspensión acuosa para su administración oral de manera que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los ejemplos descritos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3) Inyectable

10 Se prepara una composición parenteral agitando el 1,5% en peso de ingrediente activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol y agua.

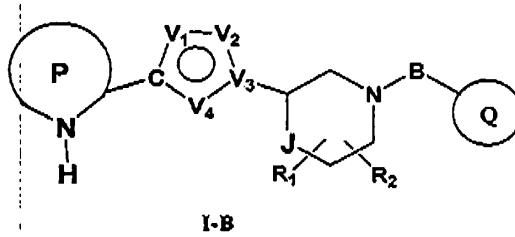
4) Pomada

Compuesto del ejemplo 1	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petrolato blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

15 En este ejemplo, el compuesto 1 se pueden remplazar por la misma cantidad de cualquiera de los ejemplos descritos de acuerdo con la invención.

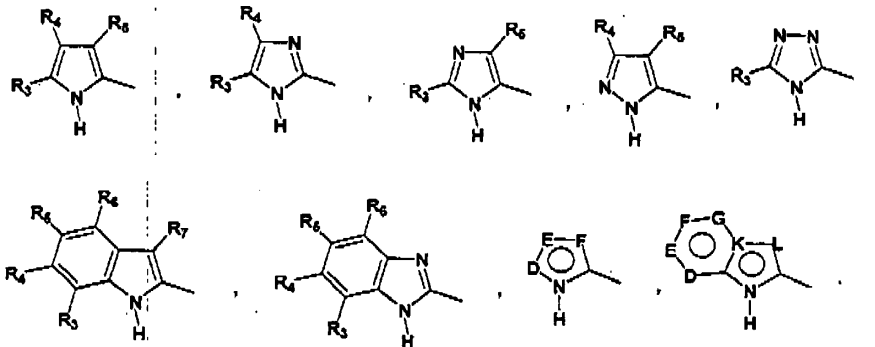
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I-B



Donde

R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, amino, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆ o R₁ y R₂ pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo C₃-C₇, un enlace carbonilo C=O o un enlace doble carbonado; P representa un anillo de heterocicloalquilo C₅-C₇, heterocicloalqueno C₅-C₇ o un grupo heteroarilo de fórmula

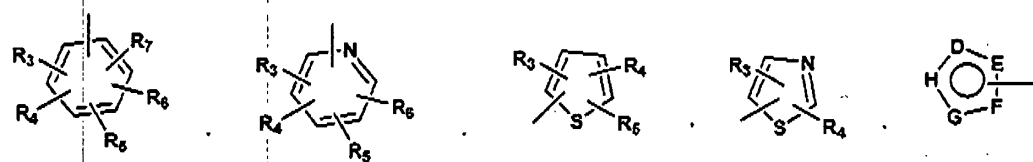


R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son independientemente sustituyentes hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroaxilalquilo, arilalquilo, arilo, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, o C(=NOR₈)R₉; donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclico; donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(heteroarilo), -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)arilo) o -N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)heteroarilo) independientes;

R₈, R₉, R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes halógeno independientes, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(C₀-C₆-alquilo)₂, -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o N(alquil C₀-C₆)(arilo);

D, E, F, G, K y L en P representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- o -S-;

Q indica un grupo cicloalquilo C₅-C₆, arilo o heteroarilo de fórmula



R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ se definen independientemente como antes; D, E, F, G y H en Q representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- o -S-;

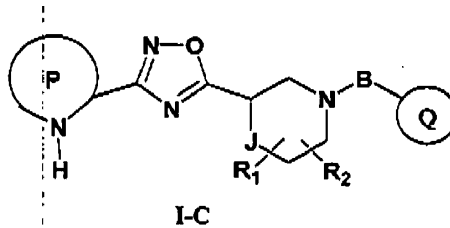
V₁, V₂ y V₄ representan independientemente -O- o -N= y V₃ es C o V₁, V₂ y V₄ representan -N= y V₃ es -N-; B representa un enlace sencillo, -C(=O)-alquilo C₀-C₂, -C(=O)-alqueno C₂-C₆, -C(=O)-alquino C₂-C₆, -C(=O)-O-, C(=O)NR₈-alquilo C₀-C₂, -C(=NR₈)NR₉, -S(=O)-alquilo C₀-C₂, -S(=O)₂-alquilo C₀-C₂, -S(=O)₂NR₈-alquilo C₀-C₂, C(=NR₈)-alquilo C₀-C₂, -C(=NOR₈)-alquilo C₀-C₂ o -C(=NOR₈)NR₉-alquilo C₀-C₂; R₈ y R₉, se definen independientemente como antes;

J representa -C(R₁₀, R₁₁), -O-, -N(R₁₀)- o -S-;

R₁₀, R₁₁ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -(C₁-C₆)alquilo -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(alquil C₀-C₆)(alquilo C₀-C₆), -N(alquilo C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o N(alquil C₀-C₆)(arilo) independientes; Cualquier N puede ser un N-óxido;

o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

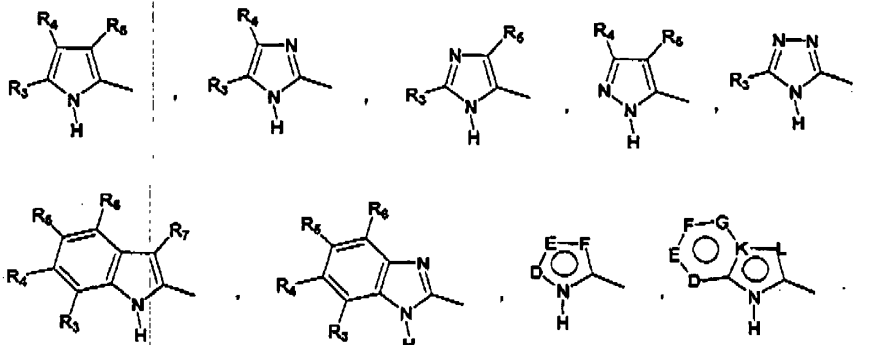
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula I-C



Donde

R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, amino, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆ o R₁ y R₂ pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo C₃-C₇, un enlace carbonilo C=O o un enlace doble carbonado;

P representa un anillo de heterocicloalquilo C₅-C₇, heterocicloalqueno C₅-C₇ o un grupo heteroarilo de fórmula

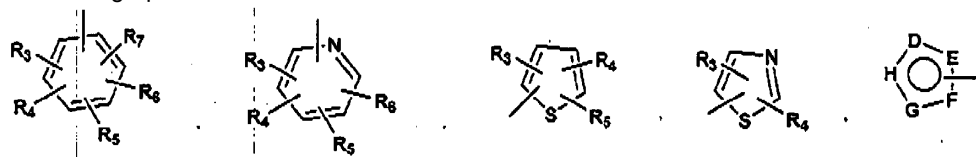


R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son independientemente hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilo, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, o C(=NOR₈)R₉ sustituyentes; donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclico; donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(acrilo), -O(heteroarilo), -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)arilo) o N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)heteroarilo) independientes;

R₈, R₉, R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquil(C₁-C₆)-O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(C₀-C₆-alquilo)₂, -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o -N(alquil C₀-C₆)(arilo) independientes;

D, E, F, G, K y L en P representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)- -O-, -N=, -N(R₃)- o -S-;

Q indica un grupo arilo o heteroarilo de fórmula



R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ se definen independientemente como antes;

D, E, F, G y H en Q representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- o -S-;

B representa un enlace sencillo, -C(=O)-alquilo C₀-C₂, -C(=O)-alqueno C₂-C₆, -C(=O)-alquino C₂-C₆, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-alquilo C₀-C₂, -C(=NR₈)NR₉, -S(=O)-alquilo C₀-C₂, -S(=O)₂-alquilo C₀-C₂, -S(=O)₂NR₈-alquilo C₀-C₂, C(=NR₈)-alquilo C₀-C₂, -C(=NOR₈)-alquilo C₀-C₂ o -C(=NORg)NR₉-alquilo C₀-C₂;

R₈ y R₉, se definen independientemente como antes;

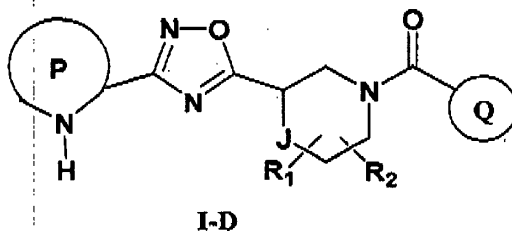
J representa -C(R₁₀ o R₁₁)-, -O-, -N(R₁₀)- o -S-;

R₁₀, R₁₁ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(alquil C₀-C₆)(alquilo C₀-C₆), -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o -N(alquil C₀-C₆)(arilo) independientes;

Cualquier N puede ser un N-óxido;

o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

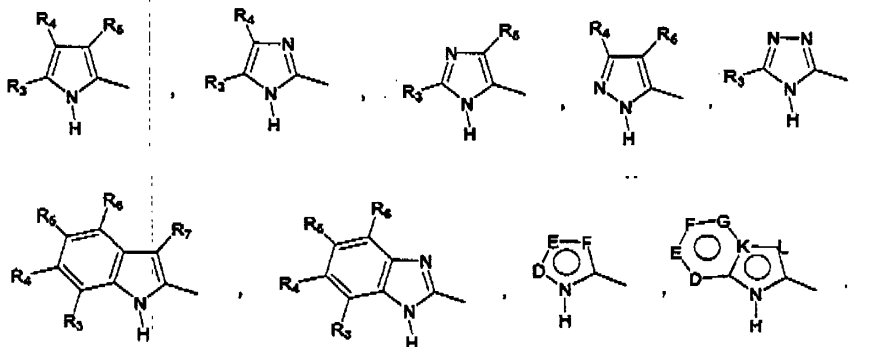
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene la fórmula I-D



20 Donde

R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxil, amino, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆ o R₁ y R₂ pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo C₃-C₇, un enlace carbonilo C=O o un enlace doble carbonado;

P representa un anillo de heterocicloalquilo C₅-C₇, heterocicloalqueno C₅-C₇ o un grupo heteroarilo de fórmula

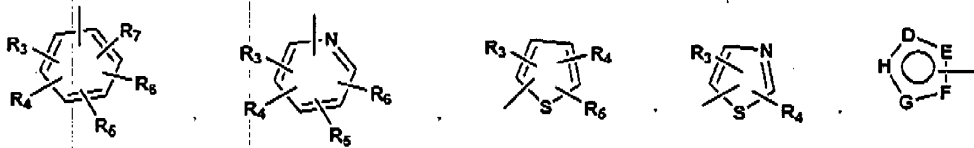


R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son independientemente sustituyentes hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilo, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, C(=NR₈)R₉, o C(=NOR₈)R₉; donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclico; donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(heteroarilo), -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)arilo) o -N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)heteroarilo) independientes;

R₈, R₉, R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(C₀-C₆-alquilo)₂, -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o -N(alquil C₀-C₆)(arilo) independientes;

D, E, F, G, K y L en P representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- o -S-;

Q indica un grupo arilo o heteroarilo de formula



R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ se definen independientemente como antes;

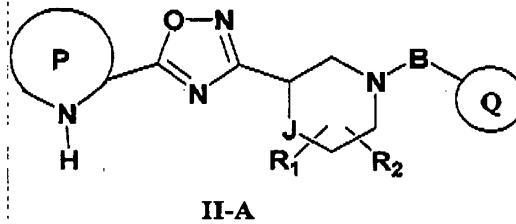
D, E, F, G y H en Q representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- o -S-;

J representa -C(R₁₀, R₁₁)-, -O-, -N(R₁₀)- o -S-;

R₁₀, R₁₁ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquil(C₁-C₆)-O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), O(heteroarilo), -N((C₀-C₆alquil)(alquilo C₀-C₆), -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o -N(alquil C₀-C₆)(arilo) independientes; Cualquiera N puede ser un N-óxido;

o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

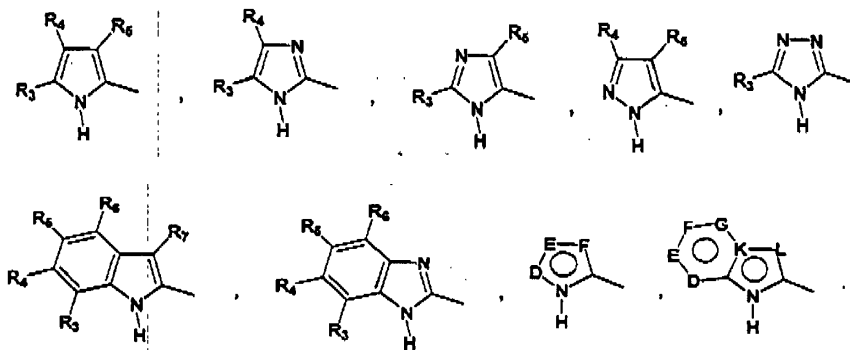
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula II-A



Donde

R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, amino, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆ o R₁ y R₂ pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo C₃-C₇, un enlace carbonilo C=O o un enlace doble carbonado;

P representa un anillo de heterocicloalquilo C₅-C₇, heterocicloalquenilo C₅-C₇ o un grupo heteroarilo de formula

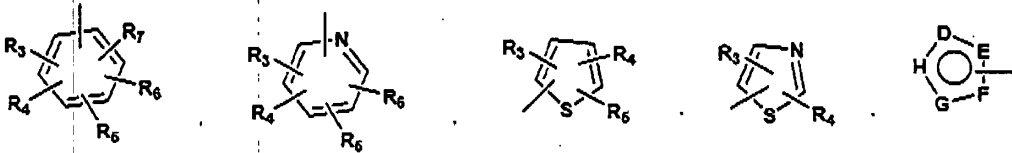


R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son independientemente sustituyentes hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilo, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, .S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, o C(=NOR₈)R₉; donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclico; donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquil C₀-C₆)(alquilarilo C₀-C₆) o -N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)heteroarilo) independientes;

R₈, R₉, R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes halógeno

independientes, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(C₀-C₆-alquilo)₂, -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o -N(alquil C₀-C₆)(arilo); D, E, F, G, K y L en P representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- o -S-;

5 Q indica un grupo arilo o heteroarilo de formula



R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ se definen independientemente como antes;

D, E, F, G y H en Q representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- o -S-;

10 B representa un enlace sencillo, -C(=O)-alquilo C₀-C₂, -C(=O)-alquenilo C₂-C₆, -C(=O)-alquinilo C₂-C₆, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-alquilo C₀-C₂, -C(=NR₈)NR₉, -S(=O)-alquilo C₀-C₂, -S(=O)₂-alquilo C₀-C₂, -S(=O)₂NR₈-alquilo C₀-C₂, C(=NR₈)-alquilo C₀-C₂, -C(=NOR₈)-alquilo C₀-C₂ o -C(-NOR₈)NR₉-alquilo C₀-C₂;

R₈ y se definen independientemente como antes;

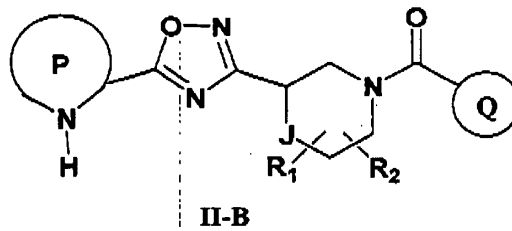
J representa -C(R₁₀, R₁₁)-, -O-, -N(R₁₀)- o -S-;

15 R₁₀, R₁₁ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(alquil C₀-C₆)(alquilo C₀-C₆), -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o -N(alquil C₀-C₆)(arilo) independientes;

20 Cualquier N puede ser un N-óxido;

o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

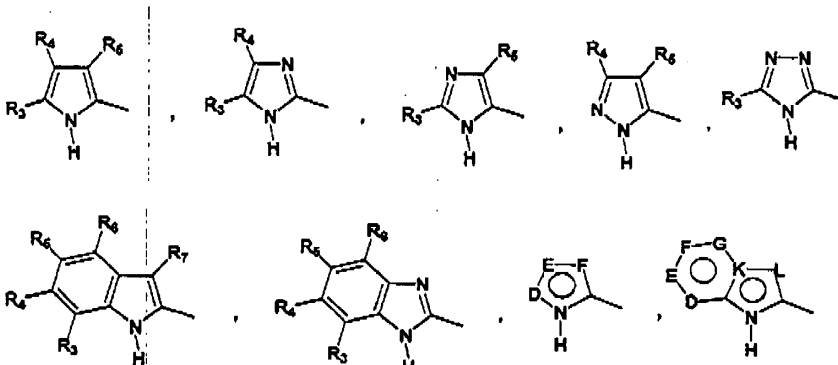
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula II-B



25 Donde

30 R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, amino, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆ o R₁ y R₂ pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo C₃-C₇, un enlace carbonilo C=O o un enlace doble carbonado;

P representa un anillo de heterocicloalquilo C₅-C₇, heterocicloalquenilo C₅-C₇ o un grupo heteroarilo de formula



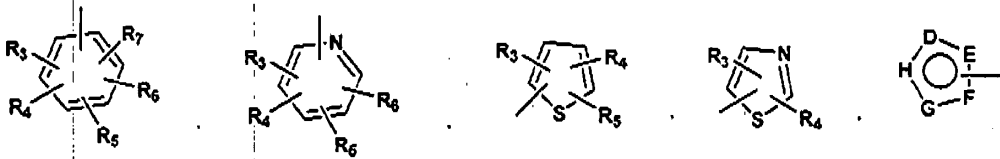
35 R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son independientemente sustituyentes hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilo, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -

NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(-NR₈)R₉, o C(=NOR₈)R₉; donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclico; donde cada anillo está sustituido adicionalmente

5
10
15
opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(arilo), O(heteroarilo), -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquil C₀-C₆(alquil(C₁-C₃)arilo) o -N(alquil C₀-C₆(alquil(C₁-C₃)heteroarilo) independientes;

R₈, R₉, R₁₀ son cada uno independientemente sustituyentes hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo(C₃-C₇)alquilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 halógenos independientes, -CN, -alquilo C₁-C₅, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(C₀-C₆-alquilo)₂, -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o N(alquil C₀-C₆)(arilo); D, E, F, G, K y L en P representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- o -S-;

Q indica un grupo arilo o heteroarilo de formula



R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ se definen independientemente como antes;

D, E, F, G y H en Q representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- o -S-;

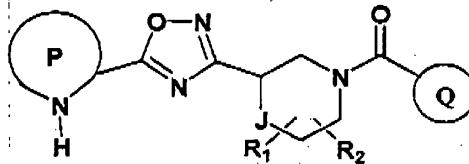
J representa -C(R₁₀, R₁₁), -O-, -N(R₁₀)- o -S-;

20
25
R₁₀, R₁₁ son independientemente sustituyentes hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 halógenos independientes, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(alquil C₀-C₆)(alquilo C₀-C₆), -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o -N(alquil C₀-C₆)(arilo);

Cualquier N puede ser un N-óxido;

o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula II-B

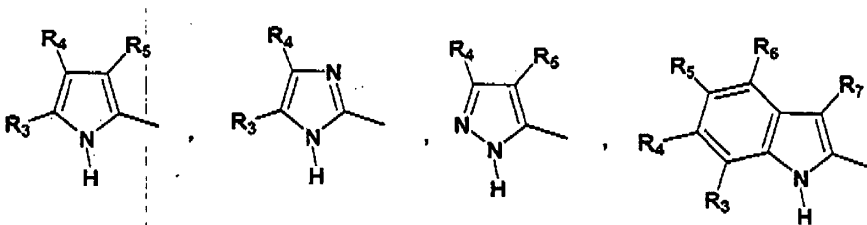


II-B

Donde

R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, amino, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆ o R₁ y R₂ pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo C₃-C₇, un enlace carbonilo C=O o un enlace doble carbonado;

P representa un anillo de heterocicloalquilo C₅-C₇, heterocicloalqueno C₅-C₇ o un grupo heteroarilo de formula

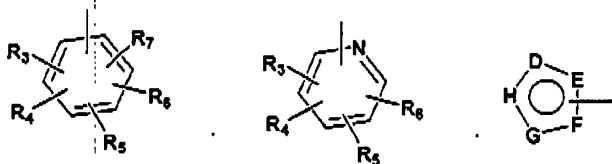


R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son independientemente sustituyentes hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilo, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(O)-O-R₈, -C(O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, o C(=NOR₈)R₉; donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios

para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclico; donde cada anillo está sustituido adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(heteroarilo), -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)arilo) o -N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)heteroarilo) independientes;

R₈, R₉, R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(C₀-C₆-alquilo)₂, -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o -N(alquil C₀-C₆)(arilo) independientes;

Q indica un grupo arilo o heteroarilo de formula



R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ se definen independientemente como antes;

D, E, F, G y H en Q representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -O- o -N=;

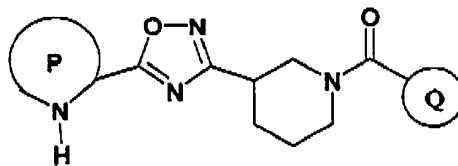
J representa -C(R₁₀, R₁₁), -O-, -N(R₁₀)- o -S-;

R₁₀, R₁₁ son independientemente sustituyentes hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, -alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 halógenos independientes, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(alquil C₀-C₆)(alquilo C₀-C₆), -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o -N(alquil C₀-C₆)(arilo);

Cualquier N puede ser un N-óxido;

o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

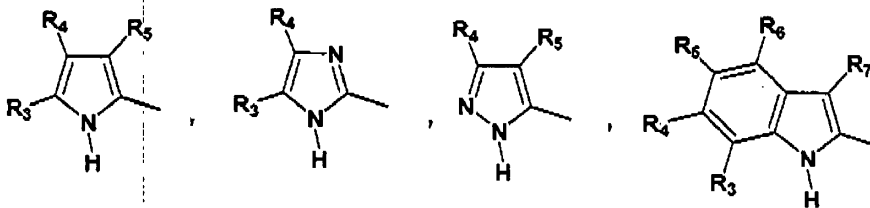
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula II-C



II-C

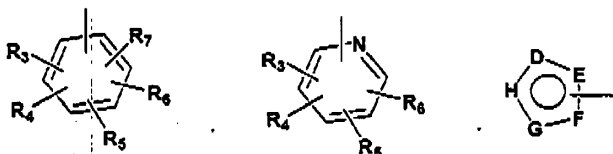
Donde

P representa un anillo de heterocicloalquilo C₅-C₇, heterocicloalqueno C₅-C₇ o un grupo heteroarilo, de formula



R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son independientemente hidrógeno, halógeno, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o -CN;

Q indica un grupo arilo o heteroarilo de formula



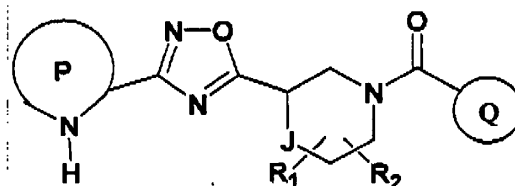
R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ se definen independientemente como antes;

D, E, F, G y H en Q representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -O- o -N=;

Cualquier N puede ser un N-óxido;

o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula I-D

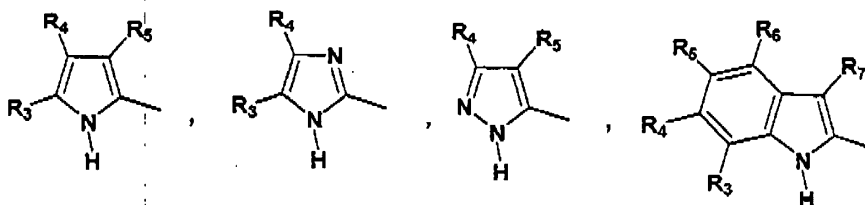


I-D

5 Donde

R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, amino, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi C₁-C₆ o R₁ y R₂ pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo C₃-C₇, un enlace carbonilo C=O o un enlace doble carbonado;

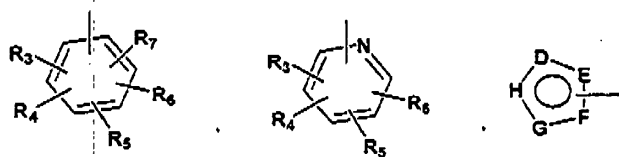
10 P representa un anillo de heterocicloalquilo C₅-C₇, heterocicloalqueno C₅-C₇ o un grupo heteroarilo de fórmula



15 R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son independientemente sustituyentes hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, arilo, -OR₈, NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₁₈; -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, o C(=NOR₈)R₉; donde opcionalmente dos sustituyentes se combinan con los átomos intermedios para formar un anillo de heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo bicíclico; donde cada anillo está sustituido

20 adicionalmente opcionalmente con 1 a 5 grupos halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), O(heteroarilo), -O-alquil(C₁-C₃)arilo, -O-alquil(C₁-C₃)heteroarilo, -N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)arilo) o -N(alquil C₀-C₆)(alquil(C₁-C₃)heteroarilo) independientes; R₈, R₉, R₁₀ son cada uno independientemente sustituyentes hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 halógenos

25 independientes, -CN, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquilalquilo C₃-C₇, -O(arilo), -O(heteroarilo), -N(C₀-C₆-alquilo)₂, -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o N(alquil C₀-C₆)(arilo); Q indica un grupo arilo o heteroarilo de fórmula



30 R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ se definen independientemente como antes;

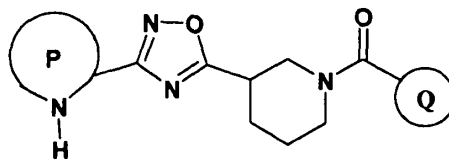
D, E, F, G y H en Q representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -O- o -N=;

J representa -C(R₁₀, R₁₁), -O-, -N(R₁₀)- o -S-;

35 R₁₀, R₁₁ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo o arilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes halógeno, -CN, -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆, -O-cicloalquil(C₃-C₇)alquilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), N(alquil C₀-C₆)(alquilo C₀-C₆), -N(alquil C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₇) o -N(alquil C₀-C₆)(arilo) independientes; Cualquiera N puede ser un N-óxido;

40 o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

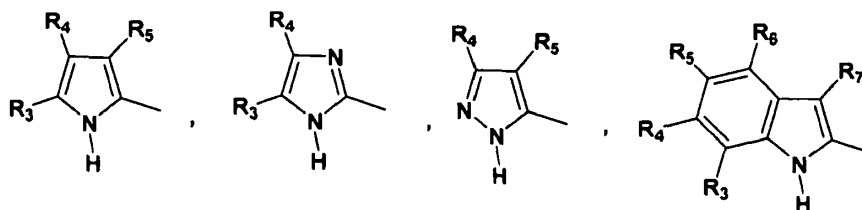
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula I-E



I-E

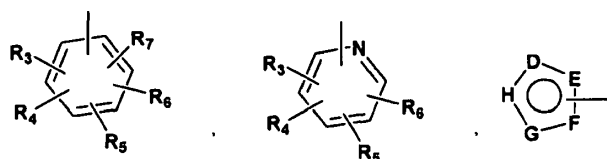
Donde

- 5 P representa un anillo de heterocicloalquilo C₅-C₇, heterocicloalqueno C₅-C₇ o un grupo heteroarilo de formula



R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ son independientemente hidrógeno, halógeno, -NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o -CN;

Q indica un grupo arilo o heteroarilo de formula



10

R₃, R₄, R₅, R₆, y R₇ se definen independientemente como antes;

D, E, F, G y H en Q representan independientemente -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -O- o -N=;

Cualquier N puede ser un N-óxido;

15

o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, que puede existir en forma de isómeros ópticos, donde dicho compuesto es o bien una mezcla racémica o un isómero óptico individual.

20

11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, donde dicho compuesto se selecciona entre:

- (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 25 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (2,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 30 (4-Fluoro-2-metil-fenil)-{3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (2,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 35 (3,4-Difluoro-fenil)-{3-[5-(2H-pirazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3,4-diFluoro-fenil)-{3-[5-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 40 {(S)-3-[3-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-{5-metil-isoxazol-4-il}-metanona
 (5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona

- (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{3-[5-(1H-indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 5 (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {3-[5-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 10 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (5-Metil-isoxazol-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 15 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-nitro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(R)-3-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(4-fluorofenil)-metanona
 {(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
 20 {(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona
 {(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(4-fluorofenil)-metanona
 {(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(4-fluorofenil)-metanona
 25 {(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
 {3,3-Dimetil-5-[3-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(4-fluorofenil)-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 30 (2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(1H-pirrol-2-il)-tetrazol-2-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-isopropil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 35 {(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
 (2-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[5-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il)-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
 (3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 40 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(6-fluoro-piridin-3-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(2-fluoro-piridin-4-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
 {(S)-3-[3-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(5-metil-isoxazol-4-il)-metanona
 45 {(S)-3-[3-(4-Bromo-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il)-(3-fluoro-piridin-4-il)-metanona
 (3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-fluoro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (4-Fluoro-fenil)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3-Fluoro-piridin-4-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 50 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[5-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-metanona
 (3,4-Difluoro-fenil)-{(S)-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona
 {(S)-3-[5-(4-Cloro-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidin-1-il}-piridin-4-il-metanona
 (6-Fluoro-piridin-3-il)-{(S)-3-[3-(4-trifluorometil-1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-metanona;
- 55 o las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 y un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 60 13. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR5.

14. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos positivos mGluRS (potenciador).
- 5 15. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos de ansiedad: Agorafobia, Trastorno de Ansiedad Generalizado (TAG), Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC), Trastorno por Pánico, Trastorno de Estrés Post-traumático (TEPT), Fobia Social, Otras Fobias, Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias.
- 10 16. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos de la infancia: Trastorno Déficit de Atención e Hiperactividad).
- 15 17. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en Trastornos alimentarios (Anorexia Nerviosa, Bulimia Nerviosa).
- 20 18. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos del estado de ánimo: Trastornos Bipolares (I y II), Trastorno Ciclotímico, Depresión, Trastorno Distímico, Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno de Estado de Ánimo Inducido por Sustancias.
- 25 19. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos psicóticos: Esquizofrenia, Trastorno Delusorio, Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno Esquizofreniforme, Trastorno Psicótico Inducido por Sustancias.
- 30 20. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos cognitivos: Delirio, Delirio Persistente Inducido por Sustancias, Demencia, Demencia Debida a Enfermedad por VIH, Demencia Debida a Enfermedad de Huntington, Demencia Debida a Enfermedad de Parkinson, Demencia de tipo Alzheimer, Demencia Persistente Inducida por Sustancias, Deterioro Cognitivo Leve.
- 35 21. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos de la personalidad: Trastorno de la Personalidad Obsesivo-Compulsivo, trastorno esquizoide/esquizotípico.
- 40 22. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en trastornos relacionados con sustancias: Abuso de alcohol, Dependencia de alcohol, Síndrome de Abstinencia del alcohol, Delirio por síndrome de abstinencia del alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, Dependencia de anfetaminas, Síndrome de abstinencia de anfetaminas, Dependencia de cocaína, Síndrome de abstinencia de cocaína, Dependencia de nicotina, Síndrome de abstinencia de nicotina, Dependencia de opiáceos, Síndrome de abstinencia de opiáceos.
- 45 23. Un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios del sistema nervioso central seleccionados entre formas de esclerosis múltiple tales como la esclerosis múltiple benigna, múltiple remitente - recidivante, esclerosis múltiple progresiva secundaria, esclerosis múltiple progresiva primaria.
- 50 24. El uso de un compuesto o composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para tratamiento o prevención según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23.
- 55 25. El uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar trazadores para la formación de imágenes de los receptores de glutamato metabotrópicos.

Figura 1

