

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 245**

51 Int. Cl.:  
**C07D 407/12** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08764285 .6**  
96 Fecha de presentación: **07.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2144899**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.2010**

54 Título: **COMPUESTO EPOXÍDICO Y MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN.**

30 Prioridad:  
**08.05.2007 JP 2007123097**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.02.2012**

73 Titular/es:  
**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
**9, KANDA-TSUKASA-MACHI 2-CHOME CHIYODA-**  
**KU**  
**TOKYO 101-8535, JP**

72 Inventor/es:  
**TSUBOUCHI, Hidetsugu;**  
**HARAGUCHI, Yoshikazu;**  
**HAYAKAWA, Satoshi;**  
**UTSUMI, Naoto;**  
**TAIRA, Shinichi;**  
**TANADA, Yoshihisa;**  
**FUJITA, Nobuhisa;**  
**SHINHAMA, Koichi;**  
**ANNAKA, Kimiyoshi y**  
**FURUTA, Takuya**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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).

ES 2 375 245 T3

**DESCRIPCIÓN**

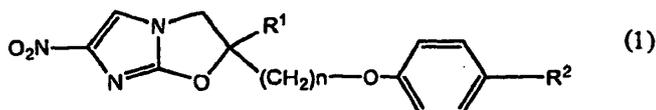
Compuesto Epoxídico y Método para su Fabricación

**5 Campo Técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto epoxídico y a un método para la fabricación del mismo.

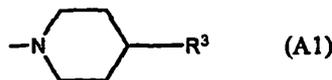
**Técnica Anterior**

10 Un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol o sus sales son compuestos útiles como agente antituberculoso (documento WO 2004/033463, documento WO 2004/035547 y documento WO 2005/042542), el compuesto de oxazol o sus sales están representados por la fórmula general (1):



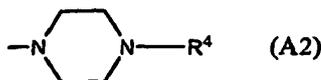
15 donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R<sup>2</sup> representa un grupo piperidilo representado por la fórmula general (A1):



(donde R<sup>3</sup> representa:

- 20 (A1a) un grupo fenoxi que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,
- (A1b) un grupo alquilo inferior sustituido con fenoxi que tiene uno o varios grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,
- 25 (A1c) un grupo alcoxi(inferior)alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios halógenos como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,
- (A1d) un grupo alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,
- (A1e) un grupo amino que tiene un grupo fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo, y un grupo alquilo inferior, o
- 30 (A1f) un grupo alcoxi inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo), o un grupo piperazilo representado por la fórmula general (A2):

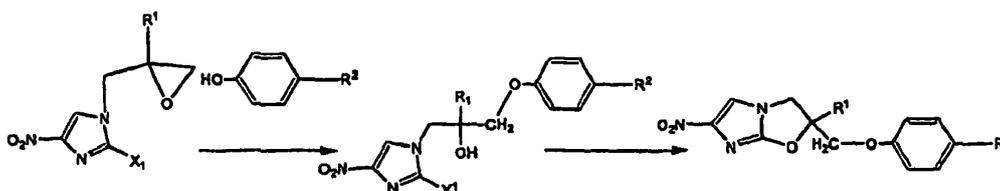


(donde R<sup>4</sup> representa:

- 35 (A2a) un grupo alqueno inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo, o
- (A2b) un grupo fenilo sustituido con halógeno); y n representa un número entero de 1 a 6, Estos Documentos de Patente describen, como método de fabricación del compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol, por ejemplo, un método mostrado por la siguiente Fórmula de Reacción A:

40

**Fórmula de Reacción A**



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son los mismos que antes; y X<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo nitro.

El compuesto de oxazol anteriormente mencionado es un compuesto importante como agente antituberculoso, y es muy deseado el desarrollo de métodos alternativos para la fabricación industrialmente y provechosamente el compuesto.

5 La síntesis de los compuestos de oxazol partiendo de derivados de imidazol se describe, por ejemplo, en Bioorganic & Medicinal Chemistry 2004, vol. 12, núm. 18, págs. 4895-4908 y Tetrahedron Letters 1992 vol. 33, núm. 42, págs. 6307-6308 donde se describe la síntesis de 7-mono- o 6,7-dihidrooxazol disustituido-[2,3-f]purinodionas a través de la reacción de epóxidos con 8-bromo-teofilina o 8-cloroteofilina.

10 Adicionalmente, la síntesis de 2,3-dihidro-nitroimidazo[2,1-b]oxazoles a través de la reacción de epóxidos con 2,4-dinitroimidazol se describe en el European Journal Of Medicinal Chemistry 1989, vol. 24, págs. 631-633 y el Journal Of Medicinal Chemistry 1981, vol. 24, núm. 5, páginas 601-604,

15 Un objeto de la presente invención proporciona un intermedio novedoso para la fabricación un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula general (1) con un alto rendimiento y una alta pureza, y un método para la fabricación del intermedio.

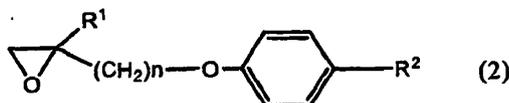
### Descripción de la Invención

20 Como resultado de estudios exhaustivos sobre un método de fabricación de un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la anterior fórmula general (1), los autores de la presente invención han encontrado que utilizando un compuesto epoxídico representado por la siguiente fórmula general (2) como materia prima de partida se posibilita la fabricación de un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula general (1), que es un principio activo de un agente antituberculoso con un alto rendimiento y con una alta pureza. Este descubrimiento ha conducido a la finalización de la presente invención.

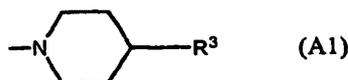
La presente invención proporciona un compuesto epoxídico o sus sales, mostrados en el Apartado 1 y el Apartado 2 de más abajo.

#### 30 Apartado 1:

Proporcionar un compuesto epoxídico o sus sales representado por la fórmula general (2):



35 donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  
R<sup>2</sup> representa un grupo piperidilo representado por la fórmula general (A1) :



(donde R<sup>3</sup> representa:

40 (A1a) un grupo fenoxi que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,

(A1b) un grupo alquilo inferior sustituido con fenoxi que tiene uno o varios grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,

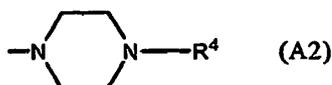
(A1) un grupo alcoxi(inferior)alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios halógenos como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,

45 (A1) un grupo alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,

(Ale) un grupo amino que tiene un grupo fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo, y un grupo alquilo inferior, o

(A1) un grupo alcoxi inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo), o un grupo piperazilo representado por la

50 fórmula general (A2):



(donde R<sup>4</sup> representa:

(A2a) un grupo alqueno inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo, o  
 (A2b) un grupo fenilo sustituido con halógeno; y n representa un número entero de 1 a 6,

5 **Apartado 2:**

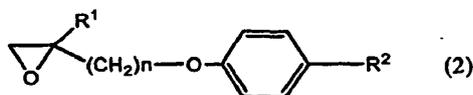
Proporcionar un compuesto epoxídico o sus sales seleccionado del grupo que consiste en:

- 1) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina;
- 2) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina;
- 3) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina;
- 4) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina;
- 5) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina;
- 6) (R)-1-4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina;
- 7) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]piperidina;
- 8) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina;
- 9) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidina;
- 10) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidina;
- 11) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]aminopiperidina;
- 12) (R)-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]amino-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina;
- 13) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]piperazina;
- 14) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperazina;
- 15) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina; y
- 16) (R)-1-(4-(oxiranilmetoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometoxi)benciloxi)piperidina.

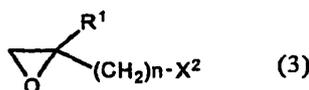
25 La presente invención proporciona adicionalmente un método de fabricación de un compuesto epoxídico o sus sales, mostrado en el Apartado 3 de más abajo.

**Apartado 3:**

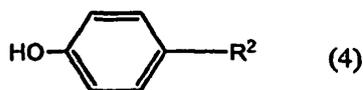
30 Proporcionar un método para la fabricación un compuesto epoxídico o sus sales representado por la fórmula general (2):



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son los mismos que antes, haciendo reaccionar un compuesto o sus sales representado por la fórmula general (3):



35 donde R<sup>1</sup> y n son los mismos que antes; y X<sup>2</sup> representa un halógeno o uno o varios grupos que causan una reacción de sustitución similar a la de un halógeno con un compuesto o sus sales representado por la fórmula general (4):

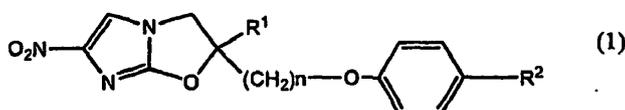


40 donde R<sup>2</sup> es el mismo que antes.

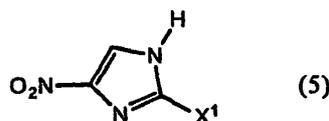
La presente invención proporciona adicionalmente un método de fabricación de un compuesto de oxazol o sus sales mostrado en el Apartado 4 de más abajo.

45 **Apartado 4:**

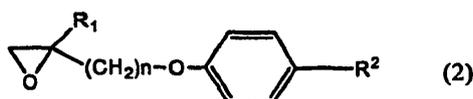
Proporcionar un método para la fabricación un compuesto de oxazol o sus sales representado por la fórmula general (1):



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son los mismos que antes, haciendo reaccionar un compuesto o sus sales representado por la fórmula general (5):



5 donde  $X^1$  representa un átomo de halógeno, con un compuesto epoxidico o sus sales representado por la fórmula general (2):



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son los mismos que antes.

10 Un compuesto epoxidico o sus sales de fórmula general (2) de acuerdo con la presente invención es un compuesto novedoso que no está descrito en ningún documento.

15 Un compuesto epoxidico o sus sales de fórmula general (2) de acuerdo con la presente invención son útiles como intermedio para la fabricación un compuesto de oxazol o sus sales representado por la fórmula general (1), que es importante como intermedio sintetizado para medicamentos y productos agroquímicos, especialmente como agente antituberculoso.

Un compuesto epoxidico representado por la anterior fórmula general (2) es preferiblemente un compuesto o sus sales seleccionado del grupo que consiste en:

- 20 1) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina;  
 2) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina;  
 3) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina;  
 4) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina;  
 25 5) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina;  
 6) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina;  
 7) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]piperidina;  
 8) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina;  
 9) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidina;  
 10) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidina;  
 30 11) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]aminopiperidina;  
 12) (R)-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]amino-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina;  
 13) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]piperazina;  
 14) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperazina;  
 35 15) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina; y  
 16) (R)-1-(4-(oxiranilmetoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometoxi)benciloxi)piperidina.

Cada grupo descrito en la presente memoria es específicamente el siguiente.

40 Los átomos de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Los grupos alcoxi inferior incluyen, por ejemplo, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono). Más específicamente, incluyen los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, 1-etilpropoxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, isohexiloxi y 3-metilpentiloxi.

45 Los grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno incluyen los grupos alcoxi inferior mencionados anteriormente que tienen de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno como sustituyente o sustituyentes. Más específicamente, incluyen los grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi, 5-cloropentiloxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi y 6-clorohexiloxi.

Los grupos fenoxi que tienen un grupo alcoxi inferior sustituido con halógeno en un grupo fenilo como sustituyente o sustituyentes incluyen, por ejemplo, grupos fenoxi que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) de los grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno mencionados anteriormente en un grupo fenilo como sustituyente o sustituyentes.

5 Los grupos alquilo inferior incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono). Más específicamente, incluyen los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo y 3-metilpentilo.

10 Los grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno incluyen los grupos alquilo inferior mencionados anteriormente que tienen de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno como sustituyente o sustituyentes. Más específicamente, incluyen los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo y 6-clorohexilo.

15 Los grupos alquilo inferior sustituidos con fenoxi se ilustran mediante los grupos alquilo inferior mencionados anteriormente que tienen un grupo fenoxi como sustituyente. Más específicamente, incluyen los grupos fenoximetilo, 2-fenoxietilo, 1-fenoxietilo, 2-fenoxietilo, 2-fenoxi-1-metiletilo, 2-fenoxi-1-etiletilo, 3-fenoxipropilo y 4-fenoxibutilo.

20 Los grupos alquilo inferior sustituidos con fenoxi que tiene uno o varios grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, los grupos alquilo inferior sustituidos con fenoxi mencionados anteriormente que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) del grupo o los grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno mencionados anteriormente como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo.

25 Los grupos alcoxi(inferior)alquilo inferior se ilustran mediante los grupos alquilo inferior mencionados anteriormente que tienen un grupo alcoxi inferior mencionados anteriormente como sustituyente. Más específicamente, incluyen los grupos metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isobutoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1-etiletilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-isobutoxipropilo, 3-n-butoxipropilo, 4-n-propoxibutilo, 1-metil-3-isobutoxipropilo, 1,1-dimetil-2-n-pentiloxietilo, 5-n-hexiloxipentilo, 6-metoxihexilo, 1-etoxiisopropilo y 2-metil-3-metoxipropilo.

30 Los grupos alcoxi(inferior)alquilo inferior sustituidos con fenilo se ilustran mediante los grupos alcoxi(inferior)alquilo inferior mencionados anteriormente que tienen un grupo fenilo como sustituyente en un grupo alcoxi inferior. Más específicamente, incluyen los grupos benciloximetilo, (2-feniletoksi)metilo, (1-feniletoksi)metilo, 3-(3-fenilpropoxi)propilo, 4-(4-fenilbutoxi)butilo, 5-(5-fenilpentiloxi)pentilo, 6-(6-fenilhexiloxi)hexilo, 1,1-dimetil-(2-feniletoksi)etilo, 2-metil-3-(3-fenilpropoxi)propilo, 2-benciloxietilo, 1-benciloxietilo, 3-benciloxipropilo, 4-benciloxibutilo, 5-benciloxipentilo y 6-benciloxihexilo.

35 Los grupos alcoxi(inferior)alquilo inferior sustituidos con fenilo que tienen uno o varios halógenos como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, los grupos alcoxi(inferior)alquilo inferior sustituidos con fenilo mencionados anteriormente que tienen de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo.

40 Los grupos alquilo inferior sustituidos con fenilo se ilustran mediante los grupos alquilo inferior mencionados anteriormente que tienen un grupo fenilo como sustituyente. Más específicamente, incluyen los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-metil-1-feniletilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 1,1-dimetil-3-fenilpropilo, 3-fenilpropilo y 4-fenilbutilo.

45 Los grupos alquilo inferior sustituidos con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, los grupos alquilo inferior sustituidos con fenilo mencionados anteriormente que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno mencionados anteriormente como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo.

50 Los grupos fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, grupos fenilo que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo.

55 Los grupos que tienen un grupo fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo y un grupo alquilo inferior como sustituyente incluyen, por ejemplo, grupos amino que tienen, en un grupo amino, un grupo fenilo como se ha mencionado anteriormente que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo y un grupo alquilo inferior.

Los grupos alcoxi inferior sustituidos con fenilo se ilustran mediante los grupos alquilo inferior mencionados anteriormente que tienen un grupo fenilo como sustituyente. Más específicamente, incluyen los grupos benciloxi, 1-feniletotoxi, 2-feniletotoxi, 1-metil-1-feniletotoxi, 1,1-dimetil-2-feniletotoxi, 1,1-dimetil-3-fenilpropoxi, 3-fenilpropoxi y 4-fenilbutoxi.

Los grupos alcoxi inferior sustituidos con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, los grupos alcoxi inferior sustituidos con fenilo que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) grupo o grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno mencionados anteriormente como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo.

Los grupos alqueno inferior incluyen grupos alqueno lineales o ramificados que tienen de 1 a 3 enlaces dobles y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, e incluyen tanto la forma trans como la forma cis. Más específicamente, incluyen los grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y 1-pentenilo.

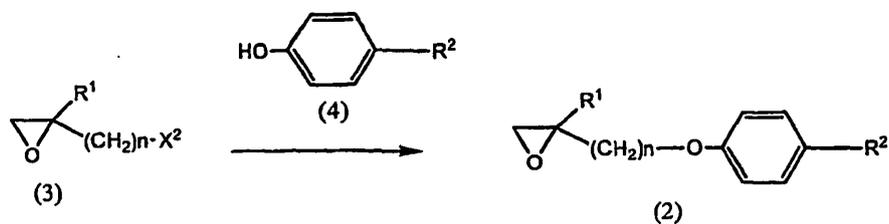
Los grupos alqueno inferior sustituidos con fenilo se ilustran mediante los grupos alqueno inferior mencionados anteriormente que tienen un grupo fenilo como sustituyente. Más específicamente, incluyen los grupos 2-fenilvinilo, 3-fenil-1-propenilo, 3-fenil-2-propenilo, 3-fenil-1-metil-1-propenilo, 3-fenil-2-metil-1-propenilo, 3-fenil-2-metil-2-propenilo, 4-fenil-2-butenilo, 4-fenil-1-butenilo, 4-fenil-3-butenilo, 5-fenil-2-pentenilo y 5-fenil-1-pentenilo.

Los grupos alqueno inferior sustituidos con fenilo que tienen uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, los grupos alqueno inferior sustituidos con fenilo mencionados anteriormente que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno mencionados anteriormente como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo.

Los grupos fenilo sustituidos con halógeno incluyen, por ejemplo, el grupo o los grupos fenilo mencionados anteriormente que tienen de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno como sustituyente o sustituyentes.

El método de fabricación de un compuesto epoxídico de fórmula general (2) de acuerdo con la presente invención se describirán a continuación.

#### [Fórmula de Reacción 1]



[donde, R<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y n son los mismos que antes.]

Los grupos que producen la reacción de sustitución similar a la de un átomo de halógeno representado por X<sup>2</sup> se ilustran mediante los grupos alcano(inferior)sulfoniloxi, los grupos arilsulfoniloxi y los grupos aralquilsulfoniloxi.

Los grupos alcano(inferior)sulfoniloxi son ilustrados específicamente por los grupos alcanosulfoniloxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, n-propanosulfoniloxi, isopropanosulfoniloxi, n-butanosulfoniloxi, terc-butanosulfoniloxi, n-pentanosulfoniloxi y n-hexanosulfoniloxi.

Los grupos arilsulfoniloxi incluyen, por ejemplo, grupos fenilsulfoniloxi y naftilsulfoniloxi que pueden tener de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro y átomos de halógeno como sustituyente o sustituyentes en un anillo de fenilo. Los grupos fenilsulfoniloxi que pueden tener el sustituyente o los sustituyentes son ilustrados específicamente por los grupos fenilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi, 2-metilfenilsulfoniloxi, 4-nitrofenilsulfoniloxi, 4-metoxifenilsulfoniloxi, 2-nitrofenilsulfoniloxi y 3-clorofenilsulfoniloxi. Los grupos naftilsulfoniloxi son ilustrados específicamente por los grupos α-naftilsulfoniloxi y β-naftilsulfoniloxi.

Los grupos aralquilsulfoniloxi incluyen, por ejemplo, grupos alcanosulfoniloxi lineales o ramificados que tienen uno o varios grupos fenilo como sustituyente o sustituyentes y que tienen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcanosulfoniloxi lineales o ramificados que tienen uno o varios grupos naftilo como sustituyente o sustituyentes y que tienen de 1 a 6 átomos de carbono que pueden tener de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en

grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, nitro grupos y átomos de halógeno como sustituyente o sustituyentes en un anillo de fenilo. Los grupos alcanosulfoniloxi que tienen un grupo fenilo sustituido son ilustrados específicamente por los grupos bencilsulfoniloxi, 2-feniletilsulfoniloxi, 4-fenilbutilsulfoniloxi, 4-metilbencilsulfoniloxi, 2-metilbencilsulfoniloxi, 4-nitrobencilsulfoniloxi, 4-metoxibencilsulfoniloxi y 3-clorobencilsulfoniloxi. Los grupos alcanosulfoniloxi que tienen un grupo naftilo sustituido son ilustrados específicamente por los grupos  $\alpha$ -naftilmetilsulfoniloxi y  $\beta$ -naftilmetilsulfoniloxi.

Un compuesto representado por la fórmula general (2) se fabrica haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (3) con un compuesto representado por la fórmula general (4).

La reacción de un compuesto representado por la fórmula general (3) con un compuesto representado por la fórmula general (4) se realiza sin disolvente o en un disolvente inerte y en presencia de un compuesto alcalino o en ausencia del mismo.

Los disolventes inertes incluyen, por ejemplo, agua; disolventes etéricos tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico, éter dietílico, dimetiléter de dietilenglicol y dimetiléter de etilenglicol; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes inferiores disolventes tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes cetónicos tales como acetona y metiletilcetona; y disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido (DMSO), triamida de ácido hexametilfosfórico y acetonitrilo.

En cuanto a los compuestos alcalinos, se puede utilizar una amplia variedad de los conocidos, que incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; bases inorgánicas tales como amiduro de sodio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio y etóxido de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO).

Estos compuestos alcalinos se usan solos o en forma de una mezcla de dos o más.

La cantidad utilizada de un compuesto alcalino es usualmente de 0,5 a 10 veces en moles, preferiblemente de 0,5 a 6 veces en moles con respecto a un compuesto de fórmula general (3).

La reacción anterior se puede realizar, según se requiera, añadiendo un yoduro de metal alcalino tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio, como un acelerador de la reacción.

La razón de la cantidad utilizada de un compuesto de fórmula general (3) con respecto a un compuesto de fórmula general (4) en la anterior Fórmula de Reacción 1 es usualmente de 1 moles del primero con respecto a al menos 0,5 moles, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 5 moles del último.

La reacción anterior se realiza usualmente en las condiciones de temperatura de la temperatura ambiente a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C, y se completa generalmente en aproximadamente 1 a 30 horas.

La reacción anterior se puede realizar en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Entre los catalizadores de transferencia de fase utilizables se incluyen sales de amonio cuaternario (sales de amonio cuaternario sustituidas con uno o varios grupos seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, grupos alquilo inferior sustituidos con fenilo y grupos fenilo, tales como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, cloruro de tributilmetilamonio, cloruro de tributilbencilamonio, cloruro de tetrapentilamonio, bromuro de tetrapentilamonio, cloruro de tetrahexilamonio, cloruro de bencildimetiloctilamonio, cloruro de metiltrihexilamonio, cloruro de octadeciltrimetilamonio, cloruro de bencildimetiloctadecanilamonio, cloruro de metiltridecanilamonio, cloruro de benciltripropilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de feniltrietilamonio, cloruro de tetraetilamonio y cloruro de tetrametilamonio); sales de piridinio lineales o ramificadas que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, tales como cloruro de 1-dodecanilpiridinio; y sales de fosfonio (sales de fosfonio sustituidas con uno o varios grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 18 átomos de carbono y/o sustituidos con grupos fenilalquilo inferior, tales como cloruro de tetrabutilfosfonio). En este caso, la reacción se realiza preferiblemente en agua sola, o en una mezcla disolvente con un disolvente orgánico no miscible con agua (benceno, tolueno, xileno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, etc.).

La razón la cantidad utilizada de un compuesto representado por la fórmula general (4) con respecto al catalizador de transferencia de fase es usualmente de un moles del primero con respecto a 0,01 a 0,5 moles, preferiblemente 0,2 a 0,3 moles del último.

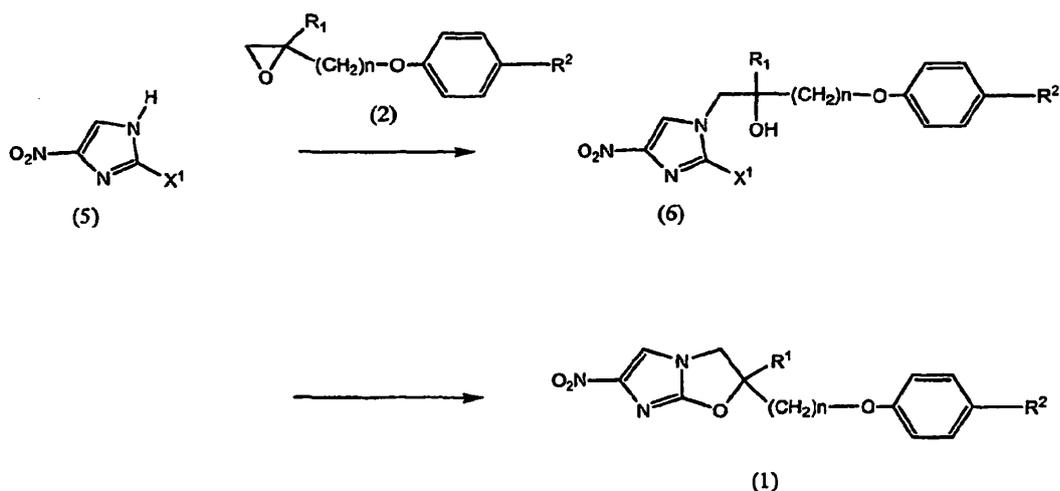
5 Cuando la reacción anterior se realiza en presencia de un catalizador de transferencia de fase, la razón de la cantidad utilizada de un compuesto representado por la fórmula general (3) con respecto a un compuesto representado por la fórmula general (4) es un mol del primero con respecto a 0,7 a 1,5 moles, preferiblemente 0,8 a 1,0 moles del último.

10 En cuanto al compuesto representado por la fórmula general (4) utilizado como materia prima de partida en la reacción anterior preferiblemente tiene la forma de una sal de litio. La sal de litio de un compuesto representado por la fórmula general (4) tiene las ventajas de ser estable y de ser fácilmente manipulable. Adicionalmente, la sal de litio de un compuesto representado por la fórmula general (4) se sintetiza fácilmente en un disolvente adecuado a partir de un compuesto representado por la fórmula general (4) e hidróxido de litio. Por lo tanto, no se necesita que la sal de litio que se va a utilizar de un compuesto representado por la fórmula general (4) sea una aislada, y puede ser una obtenida disolviendo un compuesto representado por la fórmula general (4) y e hidróxido de litio en agua.

20 Los compuestos representados por las fórmulas generales (3) y (4) utilizados como materias prima de partida en la reacción de acuerdo con la presente invención son bien conocidos.

El método de fabricación de los compuestos de oxazol de acuerdo con la presente invención se describirán más adelante.

#### [Fórmula de Reacción 2]



25 [donde,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son los mismos que antes.  $X^1$  representa un átomo de halógeno.]

30 De acuerdo con la Fórmula de Reacción 2, un compuesto representado por la fórmula general (1) se fabrica haciendo reaccionar un compuesto de 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (5) con un compuesto epoxídico representado por la fórmula general (2) en presencia de un compuesto alcalino o en ausencia del mismo para obtener un compuesto representado por la fórmula general (6), y sometiendo el compuesto obtenido representado por la fórmula general (6) a una reacción de cierre del anillo.

35 La razón de la cantidad utilizada de un compuesto de fórmula general (5) con respecto a un compuesto de fórmula general (2) es usualmente de un mol del primero con respecto a 0,5 a 5 moles, preferiblemente 0,5 a 3 moles del primero.

40 En cuanto los compuestos alcalinos, se puede utilizar una amplia variedad de los conocidos, que incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidruros metálicos, alcóxidos inferiores, hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, y bases orgánicas tales como acetatos.

Los hidruros metálicos son ilustrados específicamente por hidruro de sodio e hidruro de potasio.

45 Los alcóxidos de metales alcalinos son ilustrados específicamente por metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.

Los hidróxidos son ilustrados específicamente por hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Los carbonatos son ilustrados específicamente por carbonato de sodio y carbonato de potasio.

5 Los hidrogenocarbonatos son ilustrados específicamente por hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio.

Las bases inorgánicas también incluyen amidos de sodio en además de las anteriores.

10 Los acetatos son ilustrados específicamente por acetato de sodio y acetato de potasio. Las sales orgánicas además de las anteriores son ilustradas específicamente por trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilnilina, 1-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO).

15 Tal compuesto alcalino se utiliza usualmente en 0,1 a 2 moles, preferiblemente de 0,1 a 1 moles, más preferiblemente de 0,1 a 0,5 moles con respecto a un mol de un compuesto de fórmula general (5).

La reacción de un compuesto de fórmula general (5) y un compuesto de fórmula general (2) se realiza usualmente en un disolvente adecuado.

20 En cuanto a los disolventes, se puede utilizar una amplia variedad de los conocidos, con tal que no inhiban la reacción, e incluyen, por ejemplo, disolventes polares apróticos tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo; disolventes cetónicos tales como acetona y metiletilcetona; disolventes hidrocarbonados tales como benceno, tolueno, xileno, tetralina y parafina líquida; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dipropílico, éter dietílico y diglima; ésteres disolventes tales como acetato de etilo y acetato de metilo; y mezclas de los mismos. Estos disolventes pueden contener agua.

30 La reacción de un compuesto de fórmula general (5) con un compuesto de fórmula general (2) se realiza, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula general (5) en un disolvente de reacción, añadiendo un compuesto alcalino a la solución de la temperatura de refrigeración con hielo a la temperatura ambiente (30°C) agitando, agitando la mezcla de la temperatura ambiente a 80°C durante 30 minutos a 1 hora, después de esto añadiendo el compuesto de fórmula general (2), y continuando la agitación de la mezcla normalmente de la temperatura ambiente a 100°C, preferiblemente de 50 a 80°C durante 30 minutos a 60 horas, preferiblemente durante 1 a 50 horas.

35 El compuesto (5) utilizado como materia prima es un compuesto bien conocido. El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (1) se fabrica sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (6) a una reacción de cierre del anillo. La reacción de cierre del anillo se realiza disolviendo el compuesto obtenido antes representado por la fórmula general (6) en un disolvente de reacción, y añadiendo a esto un compuesto alcalino y agitando la mezcla.

40 En cuanto a los disolventes de reacción y los compuestos alcalinos, se pueden utilizar los disolventes de reacción y los compuestos alcalinos utilizados en la reacción de un compuesto de fórmula general (5) y un compuesto de fórmula general (2) como se ha descrito anteriormente.

45 La cantidad utilizada de un compuesto alcalino es usualmente de 1 a una cantidad en exceso de moles, preferiblemente de 1 a 5 moles, más preferiblemente de 1 a 2 moles con respecto a un mol de un compuesto de fórmula general (6).

50 La temperatura de reacción de la reacción de cierre del anillo es usualmente de 0 a 150°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 120°C, más preferiblemente de 50 a 100°C. El tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, más preferiblemente de 1 a 12 horas.

55 En la presente invención, la mezcla de reacción de un compuesto de fórmula general (5) y un compuesto de fórmula general (2) se puede proporcionar a la siguiente reacción de cierre del anillo sin aislar un compuesto de fórmula general (6) producido por medio de la reacción del mismo. También se puede elaborar un compuesto diana representado por la fórmula general (1), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (5) con un compuesto de fórmula general (2) de la temperatura ambiente a 80°C, añadiendo a continuación un compuesto alcalino a la mezcla de reacción, y agitando adicionalmente la mezcla de 50 a 100°C, o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (5) con un compuesto de fórmula general (2) de la temperatura ambiente a 80°C, a continuación condensando la mezcla de reacción, disolviendo el residuo en un disolvente de elevado punto de ebullición, añadiendo un compuesto alcalino a la solución obtenida, y agitando adicionalmente la solución de 60 100°C.

- 5 Un compuesto diana representado por la fórmula general (1) también se puede elaborar utilizando de 0,9 a 2 moles de un compuesto alcalino a un mol de un compuesto de fórmula general (5) en la reacción de el compuesto de fórmula general (5) y un compuesto de fórmula general (2), y agitando la mezcla de reacción de 50 a 100°C para hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (5) y el compuesto de fórmula general (2) en un procedimiento sencillo.
- Los compuestos representados por la fórmula general (5) utilizados como materia prima de partida en la reacción de acuerdo con la presente invención son bien conocidos.
- 10 Los compuestos materia prima utilizados en cada fórmula de reacción descrita anteriormente pueden ser sales adecuadas, y compuestos diana obtenidos por medio de cada reacción pueden formar sales adecuadas. Estas sales adecuadas son las sales farmacológicamente aceptables, e incluyen sales de bases inorgánicas, las de bases orgánicas, las de ácidos inorgánicos y las de ácidos orgánicos.
- 15 Las sales de bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, sales de metales tales como sales de metales alcalinos (p. ej., sales de litio, sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (p. ej. sales de calcio y sales de magnesio), sales de amonio, carbonatos de metales alcalinos (p. ej. carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio), hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (p. ej. hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio), e hidróxidos de metales alcalinos (p. ej. hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio).
- 20 Las sales de bases orgánicas incluyen, por ejemplo, trialquil(inferior)amina (p. ej. trimetilamina, trietilamina y N-etildisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-alkuil(inferior)morfolina (p. ej. N-metilmorfolina), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7 (DBU), y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO).
- 25 Las sales de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfatos, nitratos y fosfatos.
- 30 Las sales de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, aquellas tales como formiatos, acetatos, propionatos, oxalatos, malonatos, succinatos, fumaratos, maleatos, lactatos, malatos, citratos, tartratos, citratos, carbonatos, picratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y glutamatos.
- 35 Los compuestos que tienen formas en las que los añaden solvatos (p. ej. hidratos y etanolatos) a las material primas y los compuestos diana indicados en cada fórmula de reacción están incluidos en cada una de las fórmulas generales. Los solvatos preferibles incluyen los hidratos.
- 40 Cada compuesto diana obtenido en cada una de las fórmulas de reacción anteriores se puede aislar y purificar a partir de una mezcla de reacción, por ejemplo, separando un producto de reacción bruto a través de operaciones de aislamiento tales como filtración, condensación y extracción después de enfriar una mezcla de reacción, y sometiendo el producto de reacción separado a operaciones de purificación corrientes tales como cromatografía en columna y recristalización.
- 45 Los compuestos representados por la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención incluyen naturalmente isómeros tales como isómeros geométricos, estereoisómeros e isómeros ópticos.
- 50 En el caso en el que un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula general (1) o sus sales, que es un principio activo de un tuberculostático, se fabrica haciendo reaccionar un compuesto epoxídico o sus sales de la presente invención representado por la fórmula general (2) con un compuesto representado por la fórmula general (5), se producen cantidades notablemente pequeñas de subproductos con la reacción. Por lo tanto, utilizando el compuesto epoxídico de la presente invención representado por la fórmula general (2) o sus sales se posibilita la elaboración de un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula general (1) con un mayor rendimiento y una mayor pureza.
- 55 El compuesto epoxídico de la presente invención representado por la fórmula general (2) o sus sales es un compuesto que se cristaliza fácilmente. Por lo tanto, el compuesto epoxídico de la presente invención representado por la fórmula general (2) o sus sales se puede obtener con una alta pureza por medio de una sencilla operación de cristalización después de la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (3) o sus sales con un compuesto representado por la fórmula general (4).
- 60

### Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

Más adelante, la presente invención se aclarará adicionalmente por medio de los Ejemplos de Referencia y de los Ejemplos.

**Ejemplo de Referencia 1****1-etoxicarbonil-4-metiloxipiperidina**

5 Se disolvieron 1-etoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (30,3 g) y trietilamina (23 g) en acetato de etilo (182 mL) y la mezcla obtenida se enfrió a 3°C. A esto se le añadió cloruro de metanosulfonilo (22,05 g) mientras se tenía cuidado de que la temperatura no excediera de 20°C, y la mezcla se agitó continuamente agitando con hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción obtenida se lavó con agua (90 mL x 3). La capa orgánica se aisló y se concentró para obtener un compuesto diana en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro. La cantidad producida fue de 43,09 g (98%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz); 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,8 - 1,9 (2H, m), 1,9 - 2,05 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,3 - 3,45 (2H, m), 3,69 - 3,8 (2H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,86 - 4,94 (1H, m).

**Ejemplo de Referencia 2****1-etoxicarbonil-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina**

15 Se suspendieron 1-etoxicarbonil-4-metiloxipiperidina (13,6 g), trifluorometoxifenol (4,0 g), cloruro de tetrabutilamonio (1,2 g) y carbonato de potasio (7,72 g) en agua (20 mL) y la suspensión se sometió a reflujo durante 3 horas. La reacción solución se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación el producto de reacción se extrajo con tolueno (24 mL). El extracto se lavó con agua (20 mL x 2), y a continuación el disolvente se concentró a presión reducida para obtener un compuesto diana en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro. La cantidad producida fue de 12,03 g (%). El compuesto diana obtenido se utilizó, para la posterior reacción sin ser purificado. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 Hz); 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,7 - 1,8 (2H, m), 1,89 - 2,0 (2H, m), 3,3 - 3,46 (2H, m), 3,68 - 3,77 (2H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,43 - 4,47 (1H, m), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz).

**Ejemplo de Referencia 3****4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina**

30 Se calentó a 100°C hidróxido de potasio (10,7 g), y se disolvió en isobutanol (15 mL). A esto se le añadió gota a gota una solución en isobutanol (25 mL) de 1-etoxicarbonil-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (12,03 g) mientras se prestaba atención a la generación de gas dióxido de carbono. Después de la adición gota a gota, la mezcla se calentó y se agitó a 100°C durante 2 horas; a continuación el disolvente se concentró; y se añadió tolueno (40 mL) al residuo obtenido. La solución en tolueno se lavó con agua (40 mL x 2), y a continuación el disolvente se concentró a presión reducida para obtener un compuesto diana en forma de una sustancia sólida de color naranja. La cantidad producida fue de 5,73 g (98% basándose en trifluorometoxifenol). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 Hz); 1,59-1,71 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,68-2,77 (2H, m), 3,11-3,18 (2H, m), 4,29-4,37 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz).

**Ejemplo de Referencia 4****Sal de ácido paratoluenosulfónico de 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol**

45 Se disolvieron 4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (4,0 g), 1,4-ciclohexanodiona (2,575 g) y trietilamina (2,16 mL) en etanol (60 mL), y la mezcla obtenida se calentó a 50 - 60°C, y se hizo reaccionar durante 6 horas con burbujeo de aire. Después de la reacción, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida; se añadieron acetato de etilo (20 mL) y monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (4,37 g) al residuo obtenido; la mezcla obtenida se enfrió, y se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron, y se lavaron con una pequeña cantidad de acetato de etilo, y a continuación se secaron a temperatura ambiente para obtener un compuesto diana en forma de cristales de color amarillo claro. La cantidad producida fue de 4,465 g (55,5%).

Punto de fusión: 211 a 214°C (descomp.)

Pureza (HPLC): 82,52%

condiciones de la columna de HPLC: COSMOSIL5C8-MS (4,6φ x 250 mm); longitud de onda de detección: 275 nm; condiciones de elución 1: metanol/solución acuosa 0,1 M de acetato de amonio = 50/50 (40°C); condiciones de elución 2: metanol/solución acuosa 0,1 M de acetato de amonio = 800/200; pureza = 100-(la suma total de la impurezas detectadas en las condiciones de elución 1 y 2)

55 RMN <sup>1</sup>H (DMSO - d<sub>6</sub> temperatura de medición 70°C); 2,05 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,28 (3H, s), 3,48 (2H, m), 3,59 (2H, m), 4,71 (1H, m), 6,87 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,13 (2H, m), 7,28 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,50 (2H, m) IR (KBr, cm<sup>-1</sup>); 2714, 1506, 1288, 1217, 1033, 813

60 Este compuesto podría ser purificado adicionalmente por medio de recristalización en una mezcla disolvente de acetato de etilo de diez veces en volumen y agua de dos veces en volumen, y secado a 60°C.

Forma: cristales escamosos incoloros

Pureza (HPLC): 99,8% (las condiciones de la HPLC fueron las mismas que antes)

Punto de fusión de su producto puro: 218,1 a 219,3°C (descomp.)

#### Ejemplo de Referencia 5

##### 5 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol

Se disolvió carbonato de potasio (19,3 kg) en agua (245 L), y mientras la solución obtenida se agitaba de 20 a 30°C, se añadió 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol-sal de ácido paratoluenosulfónico (49 kg) a la solución. La mezcla se agitó continuamente, durante 1 hora; y a continuación los cristales se filtraron, y se lavaron con agua (245 L) (hasta que el líquido de lavado mostró neutralidad). Los cristales obtenidos se secaron a aproximadamente 60°C durante 42 horas. La cantidad producida fue de 31,87 kg (rendimiento: 96,74%).

Polvo de color parduzco, Punto de fusión: 114 a 115°C

RMN H<sup>1</sup>; (300 MHz; DMSO - d<sub>6</sub>)

1,71 - 1,78 (2H, m), 2,0 - 2,05 (2H, m), 2,81 - 2,89 (2H, m), 3,2 - 3,3 (2H, m), 4,50 - 4,51 (1H, m), 6,64 (2H, dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz), 6,80 (2H, dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz), 7,06 (2H, dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 9 Hz), 8,82 (1H, s).

#### Ejemplo de Referencia 6

##### 20 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenolato de litio

Se añadieron en agua (525 mL) sal de ácido paratoluenosulfónico de 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol (105 g) y carbonato de potasio (41,5 g), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales precipitados se filtraron, y se disolvieron en alcohol isopropílico (525 mL); y se añadió a la solución de los cristales una solución en la que se había disuelto en agua monohidrato de hidróxido litio (8,0 g) (45 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas; la solución de reacción se concentró hasta 3/5 a presión reducida; el líquido residual se añadió a tolueno, y se concentró a presión reducida hasta que la cantidad de líquido se volvió aproximadamente 1/4. El residuo se añadió a tolueno (200 mL); y los cristales se filtraron, se secaron de 40 a 50°C durante la noche para obtener una sal de litio diana en forma de cristales de color ligeramente pardo. La cantidad producida fue de 66,6 g (93%).

RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1,6-1,8 (2H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 6,1-6,4 (2H, ancho), 6,57 (2H, d, J = 8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 9 Hz).

#### Ejemplo de Referencia 7

##### 35 Preparación de N-Oxido de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina

Se colocaron N-oxido de 4-nitropiridina (84,00 g), 4-trifluorometoxifenol (107,8 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (165,7 g) y DMF (420 mL) en un recipiente y se agitó a 80-90°C durante 4,5 hr. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se añadieron agua (2500 mL) y acetato de etilo (2500 mL). Las sustancias orgánicas se recogieron en acetato de etilo y a continuación la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1000 mL). La totalidad de los extractos orgánicos se lavó tres veces con agua (1000 mL x 3). Y a continuación los extractos orgánicos se condensaron a presión reducida para dar los productos brutos (150,7 g). Los productos brutos (150,7 g) y el n-hexano (1500 mL) se colocaron en un recipiente y se agitó a 60°C durante 0,5 hr y a continuación se permitió que se enfriara la mezcla por debajo de 10°C durante 1 hr. La mezcla se filtró a continuación y el polvo cristalino se lavó con n-hexano (168 mL) y se secó a 50°C durante 17 hr para proporcionar 139,4 g (rendimiento 85,73%) de un compuesto diana en forma de cristales de color pardo.

Pf 108,5-109,5°C

RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 6,86 - 6,89 (m, 2H), 7,11 - 7,14 (m, 2H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 8,15 - 8,18 (m, 2H)

#### Ejemplo de Referencia 8

##### 55 Preparación de 4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]piridina

Se colocaron en un recipiente hidrocloreto de 4-cloropiridina (17,3 g), 4-trifluorometoxifenol (24,6 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,1 g) y DMF (173 mL) y se agitó a 28-40°C durante 1,5 hr. y a continuación se agitó a 75-84°C durante 6 hr. y a continuación se agitó a 139-146°C durante 34,5 hr. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se añadieron agua (256 mL), una pequeña cantidad de NaCl y acetato de etilo (256 mL). Las sustancias orgánicas se recogieron en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (256 mL) y una pequeña cantidad de NaCl. Y a continuación la capa orgánica se extrajo tres veces con HCl al 10% v/v (256 mL X 3). Las sustancias orgánicas se recogieron en HCl al 10% v/v. Y a continuación la capa acuosa se alcalinizó a pH 9 by NaOH y se extrajo con acetato de etilo (256 mL). Las sustancias orgánicas se recogieron en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (256 mL) y una pequeña cantidad de NaCl. La capa orgánica se condensó a presión reducida para dar 15,3 g (rendimiento 52,0%) de compuesto diana oleoso de color pardo.

RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ = 6,84 - 6,87 (m, 2H) , 7,11 - 7,15 (m, 2H), 7,26 - 7,30 (m, 2H), 8,49 - 8,53 (m, 2H)

#### Ejemplo de Referencia 9

##### 5 Preparación de 4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]piridina

Después de disolver N-óxido de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina (130,0 g) en etanol (500 mL) y se añadió paladio sobre carbono (humedad de 50%) al 5% p/p (6,5 g). La mezcla resultante se agitó a 3 atm de una atmósfera de hidrógeno a 27-49°C durante 6,5 hr. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador seguido de concentración a vacío para dar un rendimiento cuantitativo (122,9 g) de un producto oleoso de color amarillo pálido. La purificación por medio de cromatografía en columna instantánea (600 g de Gel de Sílice 60, esférica, acetato de etilo) proporcionó el compuesto diana bruto producto en forma de un aceite incoloro (86,74 g, rendimiento 70,91%)  
 10 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =6,84 - 6,86 (m, 2H), 7,11 - 7,15 (m, 2H), 7,27 - 7,30 (m, 2H), 8,47 - 8,51 (m, 2H)

#### 15 Ejemplo de Referencia 10

##### Preparación de 4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]piridina

Después de disolver el N-óxido de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina (50 mg) en etanol (1,8 mL) se añadió paladio sobre carbono al 10% v/v (4 mg). Y a continuación se añadió formiato de amonio (120 mg). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 6 hr. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador seguido de concentración a vacío para dar una sustancia residual. Y la sustancia residual se extrajo con diclorometano. El extracto se condensó a presión reducida para dar 46 mg (rendimiento 98%) de un compuesto diana oleoso incoloro.  
 20 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =6,84-6,88 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 8,49-8,51 (m, 2H)

25

#### Ejemplo de Referencia 11

##### Preparación de 4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

Después de disolver 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina (2,00 g) en ácido acético (20 mL) se añadió óxido de platino(IV) óxido (200 mg). La mezcla resultante se agitó a 4 atm de atmósfera de hidrógeno a 23-30°C durante 12 hr. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador seguido de concentración a vacío para dar 3,32 g de un producto oleoso bruto de color amarillo. El producto bruto se disolvió en tolueno (100 mL) y se lavó tres veces con NaOH ac. al 10% p/v (50 mL X 3) y a continuación se lavó tres veces con agua (50 mL X 3). La capa orgánica se condensó a presión reducida para dar 675 mg (rendimiento 33,0%) de un compuesto diana cristalino de color amarillo pálido.  
 30 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =1,50 - 1,60 (s ancho, 1H), 1,60 - 1,68 (m, 2H), 1,98 - 2,03 (m, 2H), 2,68 - 2,76 (m, 2H), 3,10 - 3,18 (m, 2H), 4,28 - 4,36 (m, 1H), 6,83 - 6,92 (m, 2H), 7,09 - 7,15 (m, 2H)

#### 40 Ejemplo de Referencia 12

##### Preparación de 4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

Después de disolver 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina (2,00 g) en ácido acético (20 mL) se añadió óxido de platino(IV) (200 mg). La mezcla resultante se agitó a 50 atm de atmósfera de hidrógeno a 24-26°C durante 7 hr 40 min. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador seguido de concentración a vacío para dar 3,89 g de un producto oleoso bruto incoloro. El producto bruto se disolvió en tolueno (100 mL) y se lavó tres veces con NaOH ac. al 10% p/v (50 mL X 3) y a continuación se lavó tres veces con agua (50 mL X 3). La capa orgánica se condensó a presión reducida para dar 772 mg (rendimiento 37,7%) de un compuesto diana cristalino de color amarillo pálido.  
 45 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =1,50-1,60(s ancho, 1H), 1,60-1,67 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,10-3,17 (m, 2H), 4,28-4,37 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H)

#### 50 Ejemplo de Referencia 13

##### Preparación de 1-(4-Benziloxifenil)-4-[4-(Trifluorometoxi) fenoxi]piperidina

Se colocaron en un recipiente 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (26,1g), éter 4-bromofenilbencílico (26,3 g), acetato de paladio (II) (22,4 mg), tetrafenilborato de tri-terc-butilfosfonio (52,3m g), terc-butóxido de sodio (10,6 g) y tolueno (130 mL) y se calentaron a reflujo durante 4 hr en Ar. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se añadieron agua (260 mL) y acetato de etilo (260 mL). Las sustancias orgánicas se recogieron en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (260 mL X 2). La capa orgánica se filtró para eliminar "harz" y a continuación la capa orgánica se condensó a presión reducida para dar 43,34 g (rendimiento bruto 97,82%, Pureza mediante HPLC 97,34%) del producto de color amarillo pálido. El producto bruto (43,3 g) y etanol (433 mL) se colocaron en un recipiente y se calentaron hasta su disolución y a continuación se dejó enfriar la  
 55

60

mezcla a 0°C durante 1 hr. La mezcla se filtró a continuación y el polvo cristalino se lavó con etanol frío (43 mL) y a continuación se secó a 40°C durante 15 hr para proporcionar 39,7 g (rendimiento 91,7%) de un compuesto diana cristalino de color amarillo pálido.

Rendimiento total 89,7%

5 Pureza mediante HPLC 100%

RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ = 1,93 - 2,00 (m, 2H), 2,07 - 2,11 (m, 2H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 2H), 4,37 - 4,41 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,89 - 6,92 (m, 2H), 7,11 - 7,15 (m, 2H), 7,31 - 7,44 (m, 5H)

#### 10 Ejemplo de Referencia 14

##### Preparación de 1-(4-Benziloxifenil)-4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

15 Se colocaron en un recipiente 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,61 g), éter 4-bromofenilbencílico (2,63 g), acetato de paladio (II) (0,67 mg), tetrafenilborato de tri-terc-butilfosfonio (1,57 mg), terc-butóxido de sodio (1,06 g) y tolueno (13 mL) y se calentaron a reflujo durante 6 hr en Ar. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se añadieron agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). Las sustancias orgánicas se recogieron en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua (100 mL X 3). La capa orgánica se filtró para eliminar "harz" y a continuación la capa orgánica se condensó a presión reducida para proporcionar 4,36 g (rendimiento 98,4%) de un compuesto diana cristalino de color amarillo pálido.

20 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ = 1,93 - 1,99 (m, 2H), 2,07 - 2,11 (m, 2H), 2,93 - 3,01 (m, 2H), 3,32 - 3,39 (m, 2H), 4,38 - 4,40 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,89 - 6,91 (m, 2H), 7,11 - 7,15 (m, 2H), 7,30 - 7,41 (m, 5H)

#### Ejemplo de Referencia 15

##### 25 Preparación de 1-(4-Hidroxifenil)-4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

Después de mezclar 1-(4-Benziloxifenil)-4-[4-(Trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (20,0 g) y alcohol etílico (200 mL), a continuación se añadió paladio sobre carbono al 5% p/p (humedad de 50%) (1 g). La mezcla resultante se agitó a 4 atm de una atmósfera de hidrógeno a 60-61°C durante 3 hr. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el catalizador seguido de concentración a vacío para dar 16,2g (rendimiento 99,5%) de un compuesto diana cristalino de color marfil.

Pureza mediante HPLC 99,67%

30 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ = 1,93 - 2,00 (m, 2H) , 2,08 - 2,13 (m, 2H), 2,93 - 3,01 (m, 2H), 3,30 - 3,38 (m, 2H), 4,38 - 4,43 (m, 1H), 5,1 (s ancho, 1H), 6,72 - 6,75 (m, 2H), 6,87 - 6,92 (m, 4H), 7,12 - 7,15 (m, 2H)

35

#### Ejemplo de Referencia 16

##### Síntesis de 4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Se mezclaron 10,00 kg de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 40 L de dimetoxietano y 9,55 kg de terc-butóxido de sodio, y se agitaron de 2 a 17°C durante 30 min. La mezcla se mezcló con 13,31 kg de 4-bromometil-1-trifluorometoxibenceno y 10 L de dimetoxietano de 12 a 14°C, y se agitó de 21 a 23°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 L de agua; se extrajo con 100 L de acetato de etilo; y la capa orgánica se lavó con 100 L de una solución acuosa al 1% de NaCl. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener cuantitativamente 19,21 kg de una sustancia diana oleosa de color amarillo.

Rendimiento: 103%

45 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =1,46 (s, 9H), 1,50 - 1,67 (m, 2H) , 1,80 - 1,97 (m, 2H), 3,07 - 3,23 (m, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 3,70 - 3,90 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,19 (d, 2H, 8,7 Hz), 7,37 (d, 2H, 8,7 Hz)

#### 50 Ejemplo de Referencia 17

##### Síntesis de 4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina

55 Se mezclaron 19,21 kg de 4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 50 L de etanol, y se agitaron a 60°C. La mezcla se mezcló con 8,28 L de ácido clorhídrico concentrado, se agitó a 60°C durante 2 horas, y se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo 80 L de tolueno; la mezcla se extrajo con 150 L de agua; y adicionalmente la capa acuosa se lavó con 40 L de tolueno. Se añadieron 15,5 L de una solución acuosa al 25% de NaOH a la capa acuosa; la mezcla se extrajo dos veces con 80 L y 40 L de tolueno; las capas orgánicas se combinaron y la capa orgánica se lavó dos veces con 80 L de agua; la capa orgánica se concentró a presión reducida; a continuación, se añadieron al residuo 20 L de etanol; y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 10,40 kg de una sustancia diana oleosa de color amarillo.

Rendimiento: 76,04%

60 RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =1,42 - 1,62 (m, 2H) , 1,90 - 2,05 (m, 2H) 2,57 - 2,73 (m, 2H), 3,04 - 3,20 (m, 2H), 3,42 - 3,58 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,18 (d, 2H, 8,7 Hz), 7,38 (d, 2H, 8,7 Hz)

**Ejemplo de Referencia 18****Síntesis de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina-ácido 4-metilbencenosulfónico**

5 Se mezclaron 30,0 g de 4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina, 18,3 g de 1,4-ciclohexanodiona, 11,04 g de trietilamina y 150 mL de etanol. Después de agitar a 55°C durante 7,5 horas bajo una corriente de aire (310 mL/min), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con 60 mL de acetato de etilo; la mezcla se concentró a presión reducida; se añadieron 150 mL de acetato de etilo y 31,2 g de ácido 4-metilbencenosulfónico a la mezcla; la mezcla se agitó a 10°C o menos durante 3 horas; a continuación, los cristales se filtraron, y se secaron a 60°C durante la noche para obtener 42,5 g de una sustancia blanca cristalina de color marfil.

Rendimiento: 72,3%

pureza mediante HPLC: 92,2%

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ )  $\delta$ : 1,70 - 2,40 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 3,30 - 4,10 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 6,88 (d, 2H, 8,6 Hz), 7,11 (d, 2H, 8,4 Hz), 7,37 (d, 2H, 7,9 Hz), 7,40 - 7,80 (m, 6H)

**Ejemplo 1****(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina**

20 Se disolvió 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina-1-il]fenol (21,20 kg) en acetona (164 L) agitando, y se enfrió a 10°C o menos. A esto se le añadió t-butoxido de sodio (6,34 kg) agitando mientras se tenía cuidado de que la temperatura de la mezcla líquida no excediera de 25°C. La mezcla líquida se enfrió a 10°C o menos; a esto se le añadió paranitrobencenosulfonato de (R)-2-metilglicidilo (16,40 kg); y a continuación la mezcla obtenida se calentó a 40°C, y se agitó durante 4 horas. El líquido de reacción se añadió a agua (164 L), se enfrió a 10°C o menos; y la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron, y se lavaron con agua (82 L). Los cristales obtenidos se secaron a aproximadamente 50°C durante 20 horas para obtener una sustancia blanca en forma de un polvo cristalino de color amarillo grisáceo. El rendimiento fue de 23,61 kg (92,91%). Estos cristales se utilizaron en la reacción subsiguiente sin ser purificados. Un parte de los cristales se recrystalizó en etanol.

Punto de fusión: 85,8 a 86,5°C

30 Pureza: 89,76% mediante HPLC), condiciones de la columna de HPLC: InertsilC8 (4,6φ × 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: solución de tampón fosfato acuoso 0,025 M/tetrahidrofurano/acetonitrilo = 400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: ee 96,1% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: CHIRALPACK AD-H (4,6φ × 250 mm), composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina = 900:100:1

35 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (3H, s), 1,9 - 2,1 (4H, m), 2,72 (1H, d, J = 5 Hz), 2,86 (1H, d, J = 5 Hz), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,3 - 3,5 (2H, m), 3,91 (1H, d, J = 10 Hz), 3,98 (1H, d, J = 10 Hz), 4,3 - 4,5 (1H, m), 6,8 - 7,0 (6H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz).

**Ejemplo 2****(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina**

45 Se añadieron 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina-1-il]fenolato de litio (66,6 g), paranitrobencenosulfonato de (R)-2-metilglicidilo (49,1 g) y cloruro de tetrabutilamonio (15,5 g) a una mezcla líquida de tolueno (200 mL) y agua (333 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas. el líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente; a continuación la capa de tolueno se aisló, y se lavó con agua; a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Se añadieron alcohol isopropílico (140 mL) y agua (60 mL) al residuo, y la mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla agitada se enfrió; a continuación los cristales precipitados se filtraron, y se lavaron con una pequeña cantidad de alcohol isopropílico hidratado, y se secó a 50°C durante la noche para obtener una sustancia blanca en forma de cristales de color naranja. La cantidad producida fue de 63,5 g (78%). Los cristales se recrystalizaron en alcohol isopropílico para obtener cristales aciculares incoloros con un punto de fusión 84 a 85°C.

50 Pureza: 94,6% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: InertsilC8 (4,6φ × 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: solución de tampón fosfato 0,025 M/tetrahidrofurano/acetonitrilo = 400/300/300, temperatura de medición: 40°C

55 Pureza óptica: ee 90% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: CHIRALPACK AD-H (4,6φ × 250 mm), composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina = 900:100:1

60 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (3H, s), 1,9 - 2,1 (4H, m), 2,72 (1H, d, J = 5 Hz), 2,86 (1H, d, J = 5 Hz), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,3 - 3,5 (2H, m), 3,91 (1H, d, J = 10 Hz), 3,98 (1H, d, J = 10 Hz), 4,3 - 4,5 (1H, m), 6,8 - 7,0 (6H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz).

**Ejemplo 3****(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina**

Se añadieron 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol-sal de ácido paratoluenosulfónico (5,0 g) y monohidrato de hidróxido litio (0,9 g) a una mezcla líquida de tolueno (5 mL) y agua (20 mL), y la mezcla obtenida se agitó de 40 a 50°C durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió de 30 a 40°C; a continuación se añadieron una solución acuosa (5 mL) de paranitrobenenosulfonato de (R)-2-metilglicidilo (2,86 g) y cloruro de tetrabutilamonio (0,52 g), y tolueno (5 mL) al líquido de reacción; y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla, la capa de tolueno se aisló, y se lavó con agua; y el disolvente se separó por medio de destilación. Se añadió metanol (25 mL) al residuo; la mezcla se calentó y se disolvió; a continuación la solución se agitó enfriando con hielo durante aproximadamente 30 a 60 min; se añadió agua (10 mL) lentamente cuando precipitaron los cristales, y la mezcla se agitó durante 15 min. Los cristales precipitados se filtraron, y se lavaron con una pequeña cantidad de metanol hidratado, y se secaron a 50°C durante la noche para obtener una sustancia diana en forma de cristales de color amarillo. La cantidad producida fue de 3,89 g (84%).

Pureza: 83% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: InertsilC8 (4,6φ × 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: solución de tampón fosfato 0,025 M/tetrahidrofurano/acetronitrilo = 400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: ee 85% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: CHIRALPACK AD-H (4,6φ × 250 mm), composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina = 900:100:1 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (3H, s), 1,9 - 2,1 (4H, m), 2,72 (1H, d, J = 5 Hz), 2,86 (1H, d, J = 5 Hz), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,3 - 3,5 (2H, m), 3,91 (1H, d, J = 10 Hz), 3,98 (1H, d, J = 10J Hz), 4,3 - 4,5 (1H, m), 6,8 - 7,0(6H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz).

#### 20 Ejemplo 4

##### **(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina**

Una solución en acetona (100 ml) de 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol (12,93 g) se enfrió a 5°C, y a esto se le añadió t-butoxido de sodio (3,87 g). La mezcla, que generó calor hasta aproximadamente 10°C, se agitó durante 30 min, incluyendo un tiempo de refrigeración a 5°C; y a continuación se añadió de una vez paranitrobenenosulfonato de (R)-2-metilglicidilo (10 g) a la mezcla a 5°C. La mezcla se agitó de 35 a 40°C. La reacción se purificó por medio de HPLC, y puesto que finalmente no se observó progresar la reacción, la reacción se finalizó a las 6 horas. Se añadió agua (100 mL) al recipiente de reacción; y la mezcla de reacción se agitó a 10°C o menos durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y se lavó con agua (100 mL) para obtener un compuesto diana de 18,63 g en forma de cristales húmedos (rendimiento bruto: 120,2%). El contenido de agua fue de 24,4% (método de Karl Fisher). El rendimiento se determinó por medio de cuantificación mediante HPLC; el rendimiento reducido fue de 83,50% y la pureza mediante HPLC fue de 86,33%.

condiciones de purificación de la reacción mediante HPLC: TSK ODS-80Ts (4,6 x 150 mm), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ac. 20 mM/CH<sub>3</sub>CN/THF (3:3:3), UV 254 nm, 1 ml/min, rt.

#### Ejemplo 5

##### **(R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina**

Se elaboró un compuesto diana como en el Ejemplo 1, utilizando 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol y (R)-glicidilinosilato como materias primas de partida .

Punto de fusión: 67,5 a 68,7°C

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,83 - 2,17 (4H, m), 2,67 - 2,75 (1H, m), 2,83 - 3,02 (3H, m), 3,25 - 3,40 (3H, m), 3,93 (1H, dd, J = 5,6 Hz, J = 11,1 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 3,3Hz, J = 11,1 Hz) , 4,31 - 4,45 (1H, m), 6,79 - 6,93 (6H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Los compuestos de los Ejemplos 6 a 18 descritos más abajo se elaboraron como en los Ejemplos 1 a 5, utilizando las materias primas de partida adecuadas.

#### Ejemplo 6

##### **(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina**

Punto de fusión: 129,0 a 129,4°C

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (3H, s), 1,51 - 1,70 (2H, m), 1,84 - 2,09 (3H, m), 2,58 - 2,78 (3H, m), 2,85 (1H, d, J = 4,9 Hz), 3,52 (2H, d, J = 11,9 Hz), 3,79 - 4,03 (4H, m), 6,77 - 7,04 (6H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,6 Hz).

**Ejemplo 7****(R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina**

- 5 Punto de fusión: 131 a 131°C  
 RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,45 - 1,64 (2H, m), 1,83 - 2,02 (3H, m), 2,62 - 2,75 (3H, m), 2,80 - 2,88 (1H, m), 3,26 - 3,43 (1H, m), 3,50 - 3,64 (2H, m), 3,81 - 3,93 (3H, m), 4,17 (1H, dd, J = 3,3Hz, J = 11,0 Hz), 6,78 - 7,00 (6H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz).

10 **Ejemplo 8****(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina**

- 15 Punto de fusión: 106,2 a 106,7°C  
 RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,47 (3H, s), 2,56 - 2,76 (5H, m), 2,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,02 - 3,30 (6H, m), 3,83 - 4,01 (2H, m), 6,18 - 6,36 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,79 - 6,94 (4H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 - 7,46 (2H, m).

20 **Ejemplo 9****(R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina**

- 25 Punto de fusión: 88,2 a 89,5°C  
 RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,60 - 2,79 (5H, m), 2,81 - 2,93 (1H, m), 3,05 - 3,36 (7H, m), 3,92 (1H, dd, J = 5,6Hz, J = 11,1 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 3,3 Hz, J = 11,1 Hz), 6,82 (1H, dt, J = 6,7 Hz, 15,9 Hz), 6,55 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,81 - 6,93 (4H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz).

**Ejemplo 10**

- 30 (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]piperidina  
 RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,29 - 1,54 (5H, m), 1,63 - 1,98 (3H, m), 2,51 - 2,69 (2H, m), 2,73 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,86 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,34 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,53 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,93 (2H, dd, J = 10,5 Hz, J = 15,4 Hz), 4,47 (2H, s), 6,72 - 6,95 (4H, m), 7,18 - 7,37 (4H, m).

35 **Ejemplo 11****(R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina**

- 40 Punto de fusión: 49 a 50°C  
 RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,29 - 1,50 (2H, m), 1,64 - 1,93 (3H, m), 2,62 (2H, dt, J = 2,4 Hz, 12,0 Hz), 2,69 - 2,75 (1H, m), 2,82 - 2,90 (1H, m), 3,25 - 3,40 (3H, m), 3,43 - 3,59 (2H, m), 3,92 (1H, dd, J = 5,5 Hz, J = 11,0 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 3,3 Hz, J = 11,0 Hz), 4,48 (2H, s), 6,79 - 6,93 (4H, m), 7,21 - 7,63 (4H, m).

**Ejemplo 12**45 **(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidina**

- 50 RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,31 - 1,84 (8H, m), 2,43 - 2,67 (4H, m), 2,72 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,47 (2H, d, J = 12,1 Hz), 3,91 (2H, dd, J = 10,5 Hz, J = 15,9 Hz), 6,75 - 6,97 (4H, m), 7,07 - 7,24 (4H, m).

**Ejemplo 13****(R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidina**

- 55 Punto de fusión: 62,5 a 63,9°C  
 RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,31 - 1,49 (2H, m), 1,52 - 1,78 (3H, m), 2,45 - 2,63 (4H, m), 2,67 - 2,76 (1H, m), 2,78 - 2,88 (1H, m), 3,26 - 3,38 (1H, m), 3,43 - 3,57 (2H, m), 3,92 (1H, d, J = 5,5 Hz, 11,1 Hz), 4,15 (1H, d, J = 3,3 Hz, 11,1 Hz), 6,76 - 6,90 (4H, m), 7,05 - 7,26 (4H, m).

60 **Ejemplo 14****(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]aminopiperidina**

Punto de fusión: 74,0 a 74,7°C

RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,47 (3H, s), 1,69 - 2,11 (4H, m), 2,61 - 2,90 (7H, m), 3,43 - 3,75 (3H, m), 3,92 (2H, dd, J = 10,5 Hz, J = 17,8 Hz), 6,64 - 6,82 (2H, m), 6,84 - 6,99 (4H, m), 7,01 - 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz).

#### Ejemplo 15

##### (R)-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]amino-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina

Punto de fusión: 92 a 93°C

RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,75 - 2,02 (4H, m), 2,64 - 2,93 (7H, m), 3,26 - 3,40 (1H, m), 3,55 - 3,75 (3H, m), 3,93 (1H, dd, J = 5,6 Hz, J = 11,0 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 3,3 Hz, J = 11,0 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,81 - 6,95 (4H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz).

#### Ejemplo 16

##### (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]piperazina

Punto de fusión: 169,9 a 170,6°C

RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,48 (3H, s), 2,73 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,86 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,07 - 3,41 (8H, m), 3,93 (2H, dd, J = 10,5 Hz, J = 18,9 Hz), 6,83 - 6,99 (6H, m), 7,14 - 7,32 (2H, m).

#### Ejemplo 17

##### (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperazina

Punto de fusión: 177,5 a 178,5°C

RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,69 - 2,79 (1H, m), 2,83 - 2,92 (1H, m), 3,17 - 3,38 (9H, m), 3,94 (1H, dd, J = 5,6 Hz, J = 11,0 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 3,2 Hz, J = 11,0 Hz), 6,81 - 6,98 (6H, m), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz).

#### Ejemplo 18

##### (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina

Punto de fusión: 97,6 a 97,9°C

RMN  $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,47 (3H, s), 1,71 - 1,93 (2H, m), 1,96 - 2,16 (2H, m), 2,70 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,76 - 2,93 (3H, m), 3,31 - 3,64 (3H, m), 3,93 (2H, dd, J = 10,5 Hz, J = 16,5 Hz), 4,57 (2H, s), 6,75 - 6,96 (4H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz).

#### Ejemplo 19

##### (R)-2-metil-6-nitro-2-[4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

Se mezclaron (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (8,04 g), 2-bromo-4-nitroimidazol (4,53 g) y acetato de sodio (387 mg), y se agitaron a 110°C durante 2 horas. Se añadió dimetilformamida (20 ml) al líquido de reacción, y después de disolver el contenido, el líquido de reacción se enfrió mediante hielo. Se añadió adicionalmente dimetilformamida (70 ml) y el líquido de reacción se enfrió a -5°C. Se añadió poco a poco t-butóxido de sodio (2,949 g) al líquido de reacción de manera que la temperatura no excediera de 0°C. Al cabo de aproximadamente 3 horas, se añadieron agua (200 mL) y acetato de etilo (10 mL) al líquido de reacción, y se agitó a 60°C durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió a 30°C, y los cristales precipitados se filtraron, y se lavaron con agua (45 mL) y con metanol (20 mL). Los cristales se suspendieron en una mezcla líquida de acetato de etilo (25 mL) y metanol (25 mL), y se agitó de nuevo a 60°C durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 5°C, y los cristales precipitados se filtraron, y a continuación se secaron (a 60°C durante la noche) para obtener un compuesto diana. La cantidad producida fue de 7,258 g (71,5%); y la pureza fue de 99,49% (HPLC).

condiciones de la columna de HPLC: ODS-OTS (4,6φ × 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0,02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo = 400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: ee 99,6% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: CHIRALPACK AD-H (4,6φ × 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina = 300/700/1

RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1,77 (3H, s), 1,8 - 2,2 (4H, m), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,2 - 3,4 (2H, m), 3,9 - 4,1 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 10 Hz), 4,04 (1H, d, J = 10 Hz), 4,18 (1H, d, J = 10 Hz), 4,4 - 4,5 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 10 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9 Hz), 6,8 - 7,0 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (1H, s).

#### Ejemplo 20

##### (R)-2-metil-6-nitro-2-[4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

Se disolvieron (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (2,0 g) y 2-bromo-4-nitroimidazol (1,0 g) en acetato de t-butilo (2 mL); a esto se le añadió acetato de sodio (77,5 mg); y la mezcla se agitó a 95 a 100°C durante 3 horas. Se añadieron amiduro de ácido N,N-dimetilacético (18 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (238 mg) a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. el líquido de reacción se enfrió, a continuación se añadió agua (35 mL) y se agitó; y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en una mezcla líquida de metanol (20 mL) y acetato de etilo (4 mL), y se secaron a 60°C durante la noche para obtener una sustancia diana en forma de cristales de color amarillo. La cantidad producida fue de 1,79 g (rendimiento: 71%).

Pureza: 100% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: ODS-OTS (4,0φ × 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0,02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo = 400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: ee 93,7% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: CHIRALPACK AD-H (4,6φ × 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina=300/700/1

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1,77 (3H, s), 1,8 - 2,2 (4H, m), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,2 - 3,4 (2H, m), 3,9 - 4,1 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 10 Hz), 4,04 (1H, d, J = 10 Hz), 4,18 (1H, d, J = 10 Hz), 4,4 - 4,5 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 10 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9 Hz), 6,8 - 7,0 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (1H, s).

### Ejemplo 21

#### **(R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol**

Se disolvieron (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (2,0 g, pureza: 86%) y 2-bromo-4-nitroimidazol (1,0 g) en acetato de t-butilo (2 mL); a esto se le añadió acetato de sodio (0,2 g); y la mezcla se agitó de 95 a 100°C durante 3 horas. Se añadió metanol (5,5 mL) a la solución obtenida; y a continuación se le añadió gota a gota a la solución una solución metanólica (2,1 mL) de metilato de sodio al 28% a -10 a 0°C. La mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 30 min; se añadió gota a gota agua (15 mL) a la mezcla; y a continuación se añadió acetato de etilo (1,1 mL). Después de eso, la mezcla obtenida se calentó a 45 a 55°C, se agitó durante 1 hora, y a continuación los cristales precipitados se filtraron. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en una mezcla líquida de metanol (13 mL) y acetato de etilo (13 mL), y se secaron a 60°C durante la noche para obtener una sustancia diana en forma de cristales de color blanco. La cantidad producida fue de 1,31 g (rendimiento de pureza reducida: 60%).

Pureza: 99,7% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: ODS-OTS (4,6φ × 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0,02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo = 400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: ee 99,5% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: CHIRALPACK AD-H (4,6φ × 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina = 300/700/1

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1,77 (3H, s), 1,8 - 2,2 (4H, m), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,2 - 3,4 (2H, m), 3,9 - 4,1 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 10 Hz), 4,04 (1H, d, J = 10 Hz), 4,18 (1H, d, J = 10 Hz), 4,4 - 4,5 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 10 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9 Hz), 6,8 - 7,0 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (1H, s).

### Ejemplo 22

#### **(R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol**

Se disolvieron (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (23,66 g, pureza: 86%) y 2-bromo-4-nitroimidazol (10,90 g) en acetato de t-butilo (20 mL); a esto se le añadió acetato de sodio (775 mg); y la mezcla se agitó a 95 a 100°C durante 3 horas. Se añadió metanol (60 mL) a la solución obtenida; y a continuación la solución se añadió gota a gota a una solución en la que se disolvió hidróxido de sodio (5,0 g) en metanol (40 mL) a -10 a 0°C. La mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 1 hora y 30 min; a continuación se añadió gota a gota agua (100 mL) a la mezcla; y a continuación se añadió acetato de etilo (11 mL). Después de eso, la mezcla obtenida se calentó de 45 a 55°C, se agitó durante 1 hora, y a continuación los cristales precipitados se filtraron. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en una mezcla líquida de metanol (160 mL) y acetato de etilo (160 mL), y se secaron a 60°C durante la noche para obtener una sustancia diana en forma de cristales de color amarillo. La cantidad producida fue de 17,05 g (rendimiento de pureza reducida: 67,5%).

Pureza: 99,9% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: ODS-OTS (4,6φ × 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0,02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo = 400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: ee 98,9% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: CHIRALPACK AD-H (4,6φ × 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina=300/700/1

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1,77 (3H, s), 1,8 - 2,2 (4H, m), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,2 - 3,4 (2H, m), 3,9 - 4,1 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 10 Hz), 4,04 (1H, d, J = 10 Hz), 4,18 (1H, d, J = 10 Hz), 4,4 - 4,5 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 10 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9 Hz), 6,8 - 7,0 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (1H, s).

**Ejemplo 23****(R)-2-metil-6-nitro-2-[4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol**

- 5 Se disolvieron (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (23,66 g, pureza: 84,5%) y 2-bromo-4-nitroimidazol (10,9 g) en acetato de t-butilo (20 mL); a esto se le añadió acetato de sodio (775 mg); y la mezcla se agitó a 95 a 100°C durante 3 horas. Se añadió metanol (100 mL) a la solución obtenida; y a continuación se añadió gota a gota a la solución una solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio (20,00 g) de -10 a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas; a continuación se añadió gota a gota a la mezcla agua (84 mL); y a continuación se añadió acetato de etilo (11 mL). Después de eso, la mezcla se calentó de 45 a 55°C, se agitó durante 1 hora, y a continuación los cristales precipitados se filtraron. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en una mezcla líquida de metanol (160 mL) y acetato de etilo (160 mL), y se secaron a 60°C durante la noche para obtener una sustancia diana en forma de cristales de color amarillo. La cantidad producida fue de 16,80 g (rendimiento de pureza reducida: 66,5%).
- 10
- 15 Pureza: 99,8% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: ODS-OTS (4,6φ × 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0,02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo = 400/300/300, temperatura de medición: 40°C  
Pureza óptica: ee 99,1% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: CHIRALPACK AD-H (4,6φ × 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina = 300/700/1
- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,77 (3H, s), 1,8 - 2,2 (4H, m), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,2 - 3,4 (2H, m), 3,9 - 4,1 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 10 Hz), 4,04 (1H, d, J = 10 Hz), 4,18 (1H, d, J = 10 Hz), 4,4 - 4,5 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 10 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9 Hz), 6,8 - 7,0 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (1H, s).

**Ejemplo 24**

- 25 **(R)-2-metil-6-nitro-2-[4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol**

El (R)-2-metil-6-nitro-2-[4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol, obtenido en los Ejemplos 19 a 23, tuvo una pureza suficientemente alta, pero la pureza podría ser aumentada adicionalmente, por ejemplo, por medio de la siguiente operación.

30

- Una mezcla del (R)-2-metil-6-nitro-2-[4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol, obtenido en el Ejemplo 19, (7,0 g), carbón activado (0,7 g) y acetona (70 mL) se agitaron a reflujo durante 30 min. El carbón activado se filtró en caliente, y se lavó con una pequeña cantidad de acetona. Se añadió carbón activado (0,7 g) a las aguas madre, y se repitió la misma operación. Las aguas madre obtenidas de este modo se concentraron a presión reducida hasta que se secaron las aguas madre. El residuo se disolvió con calor en una mezcla disolvente de etanol (38,5 mL) y acetona (38,5 mL), a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se enfrió a 10°C o menos; y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales se secaron con una corriente de aire durante la noche para obtener un compuesto diana de 5,746 g (82,09%).
- 35
- 40 Pureza: 99,96% (HPLC)  
condiciones de la columna de HPLC: ODS-OTS (4,6φ × 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0,02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo = 400/300/300, temperatura de medición: 40°C  
Pureza óptica: ee 99,97% (HPLC), condiciones de la columna de HPLC: CHIRALPACK AD-H (4,6φ × 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina = 300/700/1
- 45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,77 (3H, s), 1,8 - 2,2 (4H, m), 2,9 - 3,1 (2H, m), 3,2 - 3,4 (2H, m), 3,9 - 4,1 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 10 Hz), 4,04 (1H, d, J = 10 Hz), 4,18 (1H, d, J = 10 Hz), 4,4 - 4,5 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 10 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9 Hz), 6,8 - 7,0 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (1H, s)  
IR (KBr/cm<sup>-1</sup>): 3133, 1609, 1513, 1340, 1038, 826 Rayos X de polvo (2θ): 5,26°, 7,88°, 10,52°, 15,76°, 21,06°
- 50 producto triturado en un molino de chorro (tamaño medio de partícula: 2,2 μm)  
Rayos X de polvo (2θ) : 5,22°, 10,46°, 17,28°, 20,94°, 28,16°

**Ejemplo 25**

- 55 **Síntesis de (R)-1-(4-oxiranilmetoxi)fenil-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina**

Se mezclaron 31,26 kg de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina-ácido 4-metilbencenosulfónico 125 L de N,N-dimetilacetamida y 8,03 kg de hidróxido de potasio, y se agitaron a temperatura ambiente. La mezcla se mezcló con 15,77 kg de 3-nitrobencenosulfonato de (R)-oxiranilmetilo, se agitó de 19 a 20°C durante 2,5 horas, y se enfrió a 10°C o menos. La mezcla se mezcló con 0,904 kg de dihidrato de dihidrógenofosfato de sodio y 313 L de agua, se agitó de 50 a 60°C durante 0,5 horas; a continuación, los cristales se filtraron, se lavaron con 156 L de agua, y se secaron a 60°C durante 16 horas para obtener 24,06 kg de una sustancia diana cristalina de color marfil. Rendimiento: 98,09%  
pureza mediante HPLC: 94,7%

60

Pureza óptica: ee 99,5% (isómero R)

RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )= 1,70 - 1,90 (m, 2H), 1,98 - 2,12 (m, 2H), 2,70 - 2,77 (m, 1H), 2,80 - 2,95 (m, 3H), 3,28 - 3,35 (m, 1H), 3,35 - 3,50 (m, 2H), 3,50 - 3,65 (m, 1H), 3,88 - 3,94 (m, 1H), 4,12 - 4,18 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 6,80 - 6,95 (m, 4H), 7,19 (d, 2H, 8,7 Hz), 7,38 (d, 2H, 8,8 Hz)

5

### Ejemplo 26

#### Síntesis de (R)-1-(4-oxiranilmetoxi)fenil-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina

10 Se mezclaron 69,7 g de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina-ácido 4-metilbencenosulfónico, 279 mL de N,N-dimetilacetamida, 17,9 g de hidróxido de potasio (polvo) y 31,0 g de 4-metilbencenosulfonato de (R)-oxiranilmetilo. Después de agitar de 15 a 21°C durante 21 horas, la mezcla se mezcló con 2,01 g de dihidrato de dihidrógenofosfato de sodio y 697 mL de agua. Después de agitar a 35 a 45°C durante 1 hora más, los cristales se filtraron, se lavaron con 349 mL de agua, y se secaron a 50°C durante 48 horas para obtener 53,65 g de una sustancia diana cristalina de color marfil.

15

Rendimiento: 98,1%

pureza mediante HPLC: 97,9%

Pureza óptica: ee 84,6% (isómero R)

20

### Ejemplo 27

#### Síntesis de (R)-1-(4-oxiranilmetoxi)fenil-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina

25 Se mezclaron 8,23 g de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina-ácido 4-metilbencenosulfónico, 49,4 mL de N-metilpirrolidona, 2,44 g de hidróxido de sodio, 24,7 mL de agua, 8,28 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y 2,82 g de (S)-epiclorhidrina. Después de agitar a 10°C durante 48 horas, los cristales se filtraron, se lavaron con 148 mL de agua fría, se dispersaron en 49 mL de agua fría, y se filtraron. Los cristales se lavaron con 100 mL de agua fría, y se secaron a 50°C durante 18 horas para obtener 5,15 g de una sustancia diana.

25

Rendimiento: 79,8%

30

pureza mediante HPLC: 93,1%

Pureza óptica: ee 96,2% (isómero R)

### Ejemplo 28

#### Síntesis de un producto bruto de (R)-6-nitro-2-((4-(4-(4-trifluorometoxi)benciloxi)piperidin-1-ilfenoxi)metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

35 Se mezclaron 16,37 kg de (R)-1-(4-oxiranilmetoxi)fenil-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina, 7,42 kg de 2-bromo-4-nitro-1H-imidazol, 16 L de N,N-dimetilacetamida y 630 g de acetato de sodio, y se agitaron de 65 a 71°C durante 8 horas; y la mezcla se mezcló con 131 L de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se enfrió a -6°C, se mezcló con 3,25 kg de hidróxido de potasio, y se agitó de -7 a -4°C durante 6 horas. La mezcla se mezcló con 255 L de agua y 13 L de acetato de etilo, y se agitó, y a continuación se dejó estar durante la noche. La mezcla se agitó de 35 a 38°C durante 0,5 hora, y a continuación se enfrió a 24°C; los cristales se filtraron, y se lavaron con 82 L de agua para obtener 32,44 kg de cristales húmedos. Se mezclaron 32,44 kg de los cristales húmedos, 166 L de acetato de etilo y 158 L de metanol, y se agitaron y se disolvieron por medio de calentamiento y reflujo. La solución se agitó de 40 a 42°C durante 0,5 horas, y a continuación se agitó de 10 a 4°C durante 1 hora; a continuación, los cristales se filtraron, se lavaron con una mezcla líquida de 8 L de acetato de etilo y 8 L de metanol, y se secaron a 60°C durante 7,5 horas para obtener 7,650 g de sustancia diana cristalina de color ocre.

40

45

Rendimiento: 37,02%

50

pureza mediante HPLC: 99,9%

Pureza óptica: ee 99,9% (isómero R) RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ = 1,73 - 1,90 (m, 2H), 1,98 - 2,12 (m, 2H), 2,80 - 2,95 (m, 2H), 3,30 - 3,50 (m, 2H), 3,50 - 3,65 (m, 1H), 4,20 - 4,35 (m, 2H), 4,30 - 4,50 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,50 - 5,65 (m, 1H), 6,79 (d, 2H, 9,2 Hz), 6,89 (d, 2H, 9,2 Hz), 7,19 (d, 2H, 9,4 Hz), 7,38 (d, 2H, 8,7 Hz), 7,57 (s, 1H)

55

### Ejemplo 29

#### Síntesis de un producto bruto de (R)-6-nitro-2-((4-(4-(4-trifluorometoxi)benciloxi)piperidin-1-ilfenoxi)metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

60 Se mezclaron 20,4 g de (R)-1-(4-oxiranilmetoxi)fenil-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina, 7,13 g de 2-cloro-4-nitro-1H-imidazol, 20,4 mL de dimetoxietano y 3,08 g de fosfato de potasio, se agitaron a reflujo durante 2,5 horas; a continuación, la mezcla se mezcló con 163,2 mL de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se enfrió a 0°C, se mezcló con 11,6 g de una solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio, y se agitó a 0°C durante 2,5 horas. La mezcla se mezcló con 7,52 g de dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio y 367 mL de agua, y se agitó a 35 a 40°C durante 1

hora; a continuación, los cristales se filtraron, se mezclaron con 163 mL de metanol y 41 mL de agua, y se agitaron a 50°C durante 0,5 hora; a continuación, los cristales se filtraron para obtener cristales húmedos. Los cristales húmedos, 153 mL de acetato de etilo y 153 mL de metanol se mezclaron, y se agitaron y disolvieron por medio de calentamiento y relujo. La solución se agitó a 50°C durante 1 hora, y a continuación se agitó a 0°C durante 1 hora; a continuación los cristales se filtraron, y se secaron a 60°C durante la noche para obtener 9,11 g de una sustancia diana.

Rendimiento: 35,4%

pureza mediante HPLC: 99,9%

Pureza óptica: ee 99,9% (isómero R)

### Ejemplo 30

#### **Purificación a (R)-6-nitro-2-((4-(4-(4-trifluorometoxi)benciloxi)piperidin-1-ilfenoxi)metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol**

Se mezclaron 7,64 kg del producto bruto de (R)-6-nitro-2-((4-(4-(4-trifluorometoxi)benciloxi)piperidin-1-ilfenoxi)metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol y 306 L de acetona, se agitaron a 15°C durante 10 min, se mezclaron con 380 g de carbón activado, se agitó a 15°C durante 15 min, y a continuación se filtró. El producto filtrado se mezcló con 380 g de carbón activado y 8 L de acetona, y se agitó a 15°C durante 15 min. El producto filtrado se concentró a presión normal para separar mediante destilación 237 L de acetona; a continuación, se añadieron al residuo 140 L de etanol y 15 L de acetona, y el residuo se disolvió a reflujo; a continuación, la solución se agitó de 45 a 55°C durante 1 hora, se agitó a 10°C o menos; a continuación los cristales se separaron, y se secaron a 60°C durante 18 horas para obtener 6,329 kg de una sustancia diana cristalina de color amarillo claro.

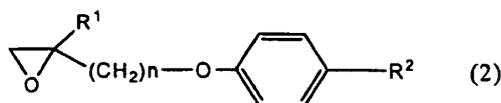
Rendimiento: 82,82%

pureza mediante HPLC: 100%

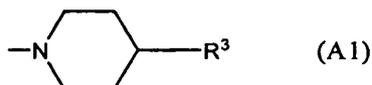
Pureza óptica: ee 99,97% (isómero R)

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto epoxídico o una de sus sales, representado por la fórmula general (2):

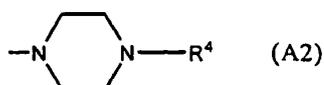


5 donde  $R^1$  representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  
 $R^2$  representa un grupo piperidilo representado por la fórmula general (A1) :



(donde  $R^3$  representa:

- 10 (A1a) un grupo fenoxi que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 (A1b) un grupo alquilo inferior sustituido con fenoxi que tiene uno o varios grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 (A1c) un grupo alcoxi(inferior)alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios halógenos como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 15 (A1d) un grupo alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 (A1e) un grupo amino que tiene un grupo fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo, y un grupo alquilo inferior, o  
 20 (A1f) un grupo alcoxi inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo), o un grupo piperazilo representado por la fórmula general (A2):



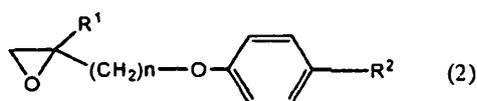
(donde  $R^4$  representa:

- 25 (A2a) un grupo alqueno inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo, o  
 (A2b) un grupo fenilo sustituido con halógeno); y n representa un número entero de 1 a 6. El término inferior significa que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el caso de un grupo alquilo o alcoxi y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono en el caso de un grupo alqueno.

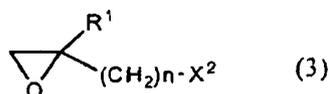
30 2. Un compuesto epoxídico o sus sales de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 1) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina;  
 2) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina;  
 3) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina;  
 4) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina;  
 35 5) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina;  
 6) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi) fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina;  
 7) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]piperidina;  
 8) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina;  
 9) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidina;  
 40 10) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidina;  
 11) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]aminopiperidina;  
 12) (R)-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]amino-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina;  
 13) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi) fenil] piperazina;  
 14) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperazina;  
 45 15) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina; y  
 16) (R)-1-(4-(oxiranilmetoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometoxi) benciloxi) piperidina.

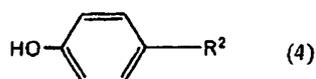
3. Un método para la fabricación un compuesto epoxídico o una de sus sales representado por la fórmula general (2):



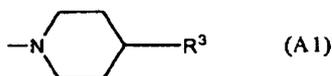
donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son los mismos que antes, haciendo reaccionar un compuesto o una de sus sales, representado por la fórmula general (3):



- 5 donde  $R^1$  representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  
 $n$  representa un número entero de 1 a 6; y  
 $X^2$  representa un halógeno o un grupo que causa una reacción de sustitución similar a la de un halógeno, con un compuesto o una de sus sales representado por la fórmula general (4):

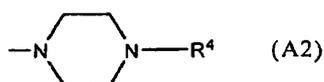


- 10 donde  $R^2$  representa un grupo piperidilo representado por la fórmula general (A1):



(donde  $R^3$  representa:

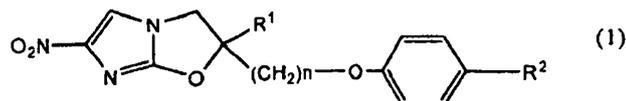
- 15 (A1a) un grupo fenoxi que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 (A1b) un grupo alquilo inferior sustituido con fenoxi que tiene uno o varios grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 (A1c) un grupo alcoxi(inferior)alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios halógenos como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 20 (A1d) un grupo alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 (A1e) un grupo amino que tiene un grupo fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo, y un grupo alquilo inferior, o  
 (A1f) un grupo alcoxi inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo), o un grupo piperazilo representado por  
 25 la fórmula general (A2):



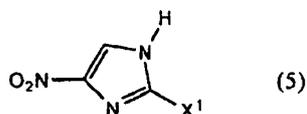
(donde  $R^4$  representa:

- 30 (A2a) un grupo alqueno inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo, o  
 (A2b) un grupo fenilo sustituido con halógeno).

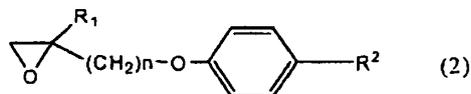
4. Un método para la fabricación un compuesto de oxazol o una de sus sales representado por la fórmula general (1):



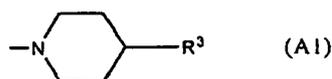
- 35 donde,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son los mismos que antes, haciendo reaccionar un compuesto o una de sus sales, representado por la fórmula general (5):



donde X<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, con un compuesto epoxidico o una de sus sales, representado por la fórmula general (2):

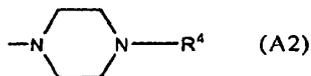


5 donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R<sup>2</sup> representa un grupo piperidilo representado por la fórmula general (A1):



(donde R<sup>3</sup> representa:

- 10 (A1a) un grupo fenoxi que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 (A1b) un grupo alquilo inferior sustituido con fenoxi que tiene uno o varios grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 (A1c) un grupo alcoxi(inferior)alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios halógenos como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 15 (A1d) un grupo alquilo inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo,  
 (A1e) un grupo amino que tiene un grupo fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo, y un grupo alquilo inferior, o  
 20 (A1f) un grupo alcoxi inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo), o un grupo piperazilo representado por la fórmula general (A2):



(donde R<sup>4</sup> representa:

- 25 (A2a) un grupo alqueno inferior sustituido con fenilo que tiene uno o varios grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno como sustituyente o sustituyentes en un grupo fenilo, o  
 (A2b) un grupo fenilo sustituido con halógeno); y  
 n representa un número entero de 1 a 6.