

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 245**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09797891 .0**

96 Fecha de presentación: **13.07.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2308869**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2011**

54 Título: **Compuesto de azol**

30 Prioridad:  
**14.07.2008 JP 2008182251**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.12.2012**

73 Titular/es:  
**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)**  
**3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku**  
**Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:  
**AOKI, SATOSHI;**  
**MUNAKATA, RYOSUKE;**  
**KAWANO, NORIYUKI;**  
**SAMIZU, KIYOHIRO;**  
**OKA, HIROMASA;**  
**ISHII, TAKAHIRO y**  
**SUGANE, TAKASHI**

74 Agente/Representante:  
**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 393 245 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuesto de azol.

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un compuesto de azol útil como principio activo de una composición farmacéutica, particularmente una composición farmacéutica para tratar el dolor neuropático.

10 **Técnica anterior**

Se sabe que la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) hidroliza el endocannabinoide para inactivarlo (Documento no de patente 1). Endocannabinoide es un término genérico para biomoléculas que actúan sobre los receptores de cannabinoides para exhibir sus actividades fisiológicas. Como endocannabinoides típicos, se conocen la anandamida, la palmitoiletanolamida, la oleamida y el 2-araquidonoilglicerol. Más aún, se sabe que el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, que se considera como un principio activo del Cannabis (marihuana), activa un receptor de cannabinoides (Documento no de patente 2).

En mamíferos, se conocen hasta la fecha dos tipos de receptores de cannabinoides, CB1 y CB2. El CB1 se expresa en los sistemas nerviosos central y periférico y, cuando se activa, exhibe una acción psicológica, una acción analgésica o similar. El CB2 se expresa en el sistema inmune y, cuando se activa, exhibe una acción antiinflamatoria, una acción analgésica (inflamatoria) o similar.

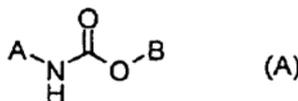
Se sabe que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los fármacos analgésicos narcóticos, tales como la morfina y similares, que son analgésicos ordinarios, son poco efectivos para el dolor neuropático. En el ámbito médico, se emplean fármacos antiepilépticos, tales como la pregabalina y similares, y fármacos antidepresivos, tales como la duloxetina y similares, para el alivio del dolor, pero sus efectos analgésicos son insuficientes y existen problemas de efectos colaterales centrales, tales como somnolencia, mareos y similares.

Un agonista de los receptores de cannabinoides exhibe efectividad para pacientes con dolor neuropático, pero su uso está muy limitado debido a su acción psicológica (Documento no de patente 3).

Por otra parte, cuando se administra un inhibidor de la FAAH a un animal, exhibe un efecto analgésico frente al dolor neuropático y al dolor inflamatorio, pero no se observan los efectos colaterales observados cuando se administra un agonista de los receptores de cannabinoides a un animal, tales como sedación, disminución de la temperatura corporal, catalepsia y similares (Documentos no de patente 4 y 5), y por ello se espera que un inhibidor de la FAAH sea un excelente agente farmacéutico para el tratamiento del dolor, en particular un agente farmacéutico para el tratamiento del dolor neuropático.

Como compuestos que tienen una actividad inhibitoria de la FAAH, se conocen compuestos capaces de actuar como un analgésico, un fármaco ansiolítico, un fármaco antiepiléptico, un antidepresivo, un antiemético, un agente cardiovascular o un agente antiglaucoma.

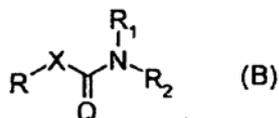
Por ejemplo, el Documento de patente 1 describe el compuesto representado por la siguiente fórmula (A) como compuesto que tiene una actividad inhibitoria de la FAAH.

**Quím. 1**

(En la fórmula, B representa una variedad de grupos de anillo que pueden estar substituidos o similares, y A representa fenilo que puede estar substituido, fenilalquilo que puede estar substituido, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, naftoílo, indolilo, fluorenilo o carbazolilo. Para los detalles, recurrir a esta publicación).

Más aún, el Documento de patente 2 describe el compuesto representado por la siguiente fórmula (B) como compuesto que tiene una actividad inhibitoria de la FAAH.

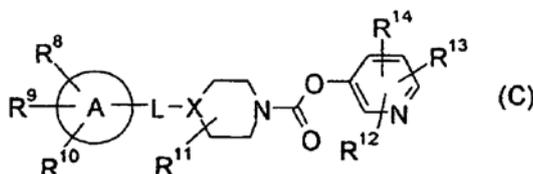
## Quím. 2



(En la fórmula, R representa una variedad de grupos de anillo que pueden estar substituidos o similares y X y Q son iguales o diferentes entre sí y representan O o S, respectivamente. Además, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden combinarse con un átomo de N al que se unen eventualmente para formar un anillo substituido o no substituido. Para los detalles, recurrir a esta publicación).

Más aún, el Documento de patente 3 describe el compuesto representado por la siguiente fórmula (C) como compuesto que tiene una actividad inhibitoria de la FAAH.

## Quím. 3

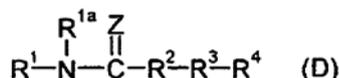


(Para los detalles, recurrir a esta publicación).

Todos los compuestos descritos en este documento tienen diferentes estructuras con respecto al compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

Además, los Documentos de patente 4 y 5 describen el compuesto de urea representado por la siguiente fórmula (D) como inhibidor de la FAAH.

## Quím. 4



(En la fórmula, Z representa O o S y R<sup>2</sup> representa piperidino-1,4-diilo o piperazino-1,4-diilo, cada uno de los cuales puede estar substituido. Para los detalles, recurrir a estas publicaciones).

## Lista de documentos

Documentos de patente

[Documento de patente 1] Folleto de la Publicación Internacional N<sup>o</sup> WO2003/065989

[Documento de patente 2] Folleto de la Publicación Internacional N<sup>o</sup> WO2004/033422

[Documento de patente 3] Folleto de la Publicación Internacional N<sup>o</sup> WO2006/088075

[Documento de patente 4] Folleto de la Publicación Internacional N<sup>o</sup> WO2006/054652

[Documento de patente 5] Folleto de la Publicación Internacional N<sup>o</sup> WO2007/020888

Documentos no de patente

[Documento no de patente 1] "Annual review of biochemistry" (EE.UU.), 2005, Vol. 74, pp. 411-432

[Documento no de patente 2] "Current Medicinal Chemistry" (EE.UU.), 1999, Vol. 6, pp. 635-664

[Documento no de patente 3] "Expert opinion on pharmacotherapy" (RU), 2006, Vol. 7, pp. 607-615

[Documento no de patente 4] "British Journal of Pharmacology" (RU), 2007, Vol. 152, pp. 624-32

[Documento no de patente 5] "Nature Medicine" (RU), 2003, Vol. 9, pp. 76-81

**Resumen de la invención**

Problema que la invención ha de resolver

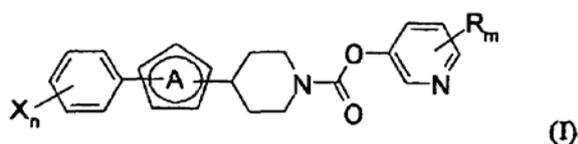
- 5 Se proporciona un compuesto útil como principio activo de una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, en donde no hay ninguna preocupación, o ésta es reducida, en cuanto a efectos colaterales y adicción como los del Cannabis.

Medios para resolver el problema

- 10 Los presentes inventores realizaron estudios intensivos sobre compuestos que tienen una actividad inhibitoria de la FAAH y, como resultado, vieron que un compuesto de fórmula (I) exhibe una excelente actividad inhibitoria de la FAAH.

- 15 Es decir, la presente invención describe un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**Quím. 5**



- 20 (donde  
 el Anillo A representa un anillo de azol,  
 los R son iguales o diferentes entre sí y representan H o alquilo inferior,  
 los X son iguales o diferentes entre sí y representan H, halógeno o halogenoalquilo inferior,  
 n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 1 ó 2).

- 25 Además, la presente invención describe una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor neuropático que contiene el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es decir, un agente para el tratamiento del dolor neuropático que contiene el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Además, la presente invención describe el uso del compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor neuropático y un método para el tratamiento del dolor neuropático, consistente en administrar a un paciente una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**Efectos de la invención**

- 40 El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad inhibitoria de la FAAH y puede ser utilizado como agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la FAAH, en particular el dolor neuropático.

**Mejor modo de realización de la invención**

- 45 A partir de aquí, se describirá la presente invención con detalle.

- El "alquilo inferior" es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (a lo que a partir de ahora se hará aquí referencia simplemente como C<sub>1-6</sub>), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo o similares. En otra realización, se trata de alquilo C<sub>1-4</sub>, en otra realización de metilo o etilo y en otra realización de metilo.

- 50 El "anillo de azol" significa un anillo que tiene de 2 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N como átomos constituyentes del anillo, en donde al menos uno de los heteroátomos es N, entre los anillos de 5 miembros insaturados conjugados monocíclicos. Según la disposición de los heteroátomos en el anillo, como ejemplos del mismo se incluyen 1,2-azol, 1,3-azol, 1,2,4-azol, 1,2,3,4-azol y similares; como ejemplos del 1,2-azol, se incluyen pirazol, isoxazol e isotiazol; como ejemplos del 1,3-azol, se incluyen imidazol, oxazol y tiazol; como ejemplos del 1,2,4-azol, se incluyen 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol y 1,2,4-oxatiazol, y como ejemplos del 1,2,3,4-azol, se incluyen tetrazol y similares. Cuando el "anillo de azol" es un grupo de anillo divalente, representa un grupo divalente formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno en cualquier posición.

El "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

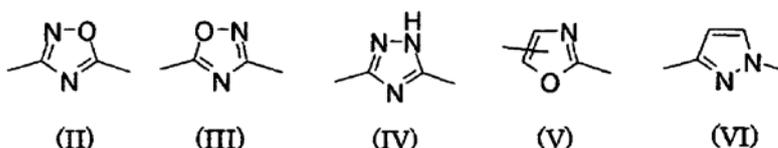
El "halogenoalquilo inferior" significa un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-6</sub>) sustituido con 1 a 5 halógenos.

El "dolor neuropático" significa dolor causado por disfunción del sistema nervioso periférico o central, y como ejemplos del mismo se incluyen el dolor neuropático diabético, el dolor postherpético, la neuropatía inducida por el VIH, una neuropatía inducida por agentes anticancerosos, el dolor posterior a lesión en la médula espinal o el dolor que acompaña a la esclerosis múltiple y similares. Los síntomas clínicos principales para el dolor neuropático incluyen dolor opresivo, dolor ardiente, hiperalgesia, alodinia y similares.

Se presentarán a continuación realizaciones en cuanto al compuesto de fórmula (I).

(1) El compuesto en el cual el Anillo A es 1,2-azol, 1,3-azol, 1,2,4-azol o 1,3,4-azol; en otra realización, el Anillo A es 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,3-oxazol o pirazol; o, en otra realización, el Anillo A es uno de los anillos representados por las siguientes fórmulas (II) a (VI):

Quím. 6



En otra realización, el Anillo A es uno de los anillos representados por las fórmulas (IV) a (VI). En otra realización, el compuesto en el que el Anillo A es un anillo representado por la fórmula (IV). En otra realización, el compuesto en el que el Anillo A es un anillo representado por la fórmula (V). En otra realización, el compuesto en el que el Anillo A es un anillo representado por la fórmula (VI).

(2) El compuesto en el que R<sub>m</sub> es H, 2-metilo, 6-metilo o 2,6-dimetilo, y en otra realización, R<sub>m</sub> es H, 2-metilo o 6-metilo.

(3) El compuesto en el que X<sub>n</sub> es H, 2-fluoro, 3-fluoro, 4-fluoro o 3,4-difluoro.

(4) El compuesto que es una combinación de dos o más de los grupos descritos en los puntos (1) a (3) anteriores.

Como ejemplos del compuesto específico abarcado por la presente invención, se incluyen los compuestos presentados en (6) a continuación, o sus sales farmacéuticamente aceptables; los otros ejemplos presentados a continuación representan ejemplos de referencia.

(5) 4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo, 4-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo, 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo, 4-[5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo, 4-[5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo, 4-[5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidino-1-carboxilato de 2,6-dimetilpiridin-3-ilo, 4-[3-(2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo, 4-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo, 4-[5-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo y 4-[4-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo.

(6) 4-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo, 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo, 4-[5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo, 4-[5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidino-1-carboxilato de 2,6-dimetilpiridin-3-ilo, 4-[2-(2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo, 4-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo, 4-[5-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo y 4-[4-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo.

El compuesto de fórmula (I) puede tener tautómeros o isómeros geométricos en algunos casos, dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente descripción, el compuesto de fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1 será descrito en sólo una forma de isómeros, a pesar de lo cual la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener un átomo(s) de carbono asimétrico(s) o asimetría axial en algunos

casos y, por consiguiente, puede existir en forma de isómeros ópticos. La presente invención incluye tanto una forma aislada de estos isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) reivindicado en la reivindicación 1 como una mezcla de los mismos.

5 Además, también se describen en la presente invención los profármacos farmacéuticamente aceptables del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable se refiere a un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similares por solvolisis o en condiciones fisiológicas. Como ejemplos del grupo para la formación de un profármaco, se incluyen los descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), o en "Iyakuhi no Kaihatsu (Pharmaceutical Research and Development)" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Bunshi Sekkei (Drug Design), 163-198.

Más aún, el compuesto de fórmula (I) reivindicado en la reivindicación 1 puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, dependiendo del tipo de sustituyentes, y estas sales quedan incluidas en la presente invención en la medida en que sean sales farmacéuticamente aceptables. Específicamente, como ejemplos de las mismas se incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido tartárico, el ácido dibenzoiltartárico, el ácido ditoliltartárico, el ácido cítrico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido aspártico, el ácido glutámico y similares, y sales con bases inorgánicas, tales como las de sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares, o sales con bases orgánicas, tales como la metilamina, la etilamina, la etanolamina, la lisina, la ornitina y similares, sales con diversos aminoácidos y derivados de aminoácidos, tales como la acetilleucina y similares, sales de amonio y otras.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos y cualquiera de los polimorfos cristalinos del compuesto de fórmula (I) reivindicado en la reivindicación 1, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

30 **(Procedimientos de producción)**

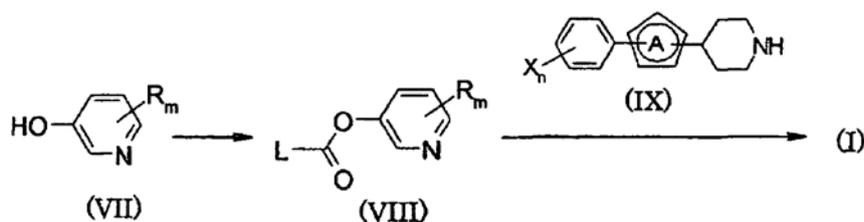
Se pueden preparar el compuesto de fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo aplicando diversos métodos sintéticos conocidos, utilizando características basadas en sus esqueletos básicos o en el tipo de sustituyentes. En este momento, dependiendo del tipo de los grupos funcionales, es en algunos casos efectivo, desde el punto de vista de las técnicas de preparación, substituir el grupo funcional con un grupo protector apropiado (un grupo capaz de convertirse fácilmente en el grupo funcional) durante la fase de material de partida o intermediario. Como ejemplos del grupo protector, se incluyen los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2007)", escrito por Greene y Wuts, y similares, que pueden ser apropiadamente seleccionados y utilizados según las condiciones de reacción. En estos métodos, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector para llevar a cabo la reacción y luego, si se desea, eliminando el grupo protector.

Además, se puede preparar el profármaco del compuesto de fórmula (I) introduciendo un grupo específico durante la fase de material de partida o intermediario, del mismo modo que para los grupos protectores antes mencionados, o llevando a cabo la reacción utilizando el compuesto obtenido de fórmula (I). Se puede llevar a cabo la reacción aplicando un método conocido para un experto en la técnica, tal como una esterificación, amidación o deshidratación común y similares.

A continuación, se describirán aquí los procedimientos de producción representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada uno de los procedimientos de producción puede ser también llevado a cabo haciendo referencia a las Referencias anexas a la explicación. Además, los procedimientos de producción de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación.

55 **(Procedimiento de producción 1)**

**Quím. 7**



(En la fórmula, L representa un grupo saliente).

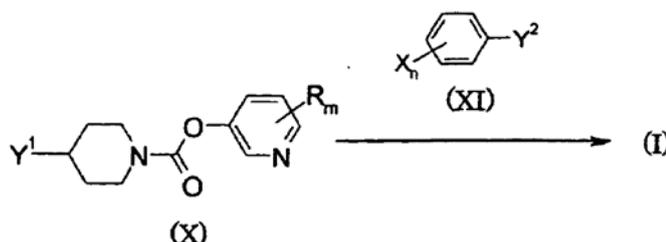
El compuesto de fórmula (I) puede ser obtenido convirtiendo un compuesto (VII) en un derivado éster de ácido carbónico (VIII), que reacciona entonces con un compuesto amina (IX).

Aquí, como ejemplos del grupo saliente se incluyen Cl y un grupo imidazolilo, fenoxi y 4-nitrofenoxi.

Se lleva a cabo la primera etapa por reacción del compuesto (VII) con una cantidad equivalente o una cantidad en exceso de un reactivo carbonilante en presencia de una base bajo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $80^{\circ}\text{C}$ , en un solvente inerte a la reacción, normalmente durante aproximadamente 0,1 hora a un día. En la siguiente etapa, sin tratamiento de la reacción de la primera etapa, se añade una cantidad equivalente o una cantidad en exceso del compuesto amina (IX) a la mezcla de reacción y se somete la mezcla a una reacción bajo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $80^{\circ}\text{C}$ , durante aproximadamente 0,1 hora a un día. El solvente aquí utilizado no está particularmente limitado, pero como ejemplos del mismo se incluyen hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano (DCE), cloroformo y similares; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano (DME) y similares; N,N-dimetilformamida (DMF); sulfóxido de dimetilo (DMSO); acetato de etilo; acetonitrilo; o una mezcla de los mismos. Como ejemplos del reactivo carbonilante, se incluyen difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), cloroformiato de 4-nitrofenilo, cloroformiato de fenilo y similares. Cuando el derivado éster de ácido carbónico (VIII) intermediario es estable, se puede aislar éste en primer lugar y someterlo luego a la siguiente reacción. Además, para la reacción empleada en este procedimiento de producción, se puede hacer referencia a la siguiente publicación: "Organic Functional Group Preparations", escrita por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª Edición, Vol. 2, Academic Press Inc., 1991.

#### (Procedimiento de producción 2)

#### Quím. 8

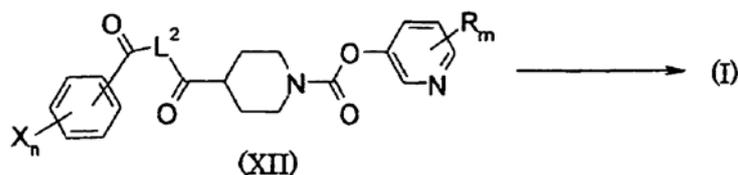


(En la fórmula, uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  representa, por ejemplo, un grupo seleccionado entre  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH-NH}_2$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OH}$  y similares, y, por lo tanto, el otro representa un grupo seleccionado entre  $-\text{C}(=\text{N-OH})-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$ , un grupo etinilo y similares. Se aplicará lo mismo de aquí en adelante.).

El presente procedimiento de producción es un método en el cual un compuesto (X) reacciona con un compuesto (XI) para sintetizar el Anillo A, preparándose así el compuesto de fórmula (I). Se puede preparar el compuesto de fórmula (I) seleccionando un tipo adecuado de  $Y^1$  e  $Y^2$  según un Anillo A deseado utilizando un método conocido de síntesis de anillo de azol. Por ejemplo, cuando se prepara el compuesto de fórmula (I) en donde el Anillo A es 1,2,4-oxadiazol-3,5-diilo, se pueden usar el compuesto (X) y el compuesto (XI), en donde  $Y^1$  es  $-\text{CO}_2\text{H}$  e  $Y^2$  es  $-\text{C}(=\text{N-OH})-\text{NH}_2$ . Además, cuando el Anillo A es 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo, se pueden usar  $-\text{CO}_2\text{H}$  y  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-NH}_2$  como  $Y^1$  e  $Y^2$ , respectivamente. Además, cuando el Anillo A es 1,2,3-triazol-1,4-diilo, se pueden usar  $-\text{N}_3$  y un grupo etinilo como  $Y^1$  e  $Y^2$ , respectivamente. Además, cuando el Anillo A es 1,3-oxazol-2,4-diilo, se pueden usar  $-\text{CONH}_2$  y  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$  como  $Y^1$  e  $Y^2$ , respectivamente. Además, cuando el Anillo A es tetrazol-2,5-diilo, se pueden usar tetrazol-3-ilo y  $-\text{OH}$  como  $Y^1$  e  $Y^2$ , respectivamente. Más aún, para diversos métodos de sintetización del anillo de azol, se puede hacer referencia a la siguiente publicación: Heterocyclic Compounds, New Edition, Applications, escrita por Hiroshi Yamanaka, Tohru Hino, Masako Nakagawa y Takao Sakamoto, publicada por Kodansha Ltd., Scientific, 2004.

**(Procedimiento de producción 3)**

Quím. 9



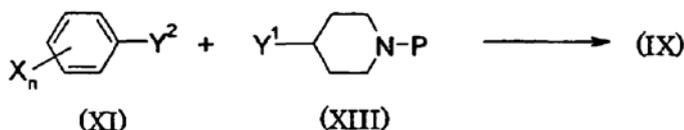
5 (En la fórmula, L<sup>2</sup> representa una cadena de unión divalente de 1 a 2 átomos relevante para la longitud de la cadena y es, por ejemplo, -HN-NH-, -CH<sub>2</sub>-NH- o metileno. Se aplicará lo mismo de aquí en adelante.)

10 El presente procedimiento de producción es un método en el cual se sintetiza un Anillo A por una reacción de cierre de anillo intramolecular de un compuesto (XII) y, por lo tanto, se prepara el compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, se puede preparar el compuesto de fórmula (I) en el que el Anillo A es pirazol-3,5-diilo por reacción del compuesto (XII) en el que L<sup>2</sup> es metileno en presencia de monohidrato de hidrazina. Además, se puede preparar el compuesto de fórmula (I) en el que el Anillo A es 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo por reacción del compuesto (XII) en el que L<sup>2</sup> es -HN-NH- en condiciones básicas utilizando cloruro de tosilo. Además, se puede preparar el compuesto de fórmula (I) en el que el Anillo A es 1,3-oxazol-2,5-diilo por reacción del compuesto (XII) en el que L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-NH- en presencia de oxicloruro de fósforo. En este sentido, para diversos métodos de sintetización del anillo de azol, se puede hacer referencia a la siguiente publicación: Heterocyclic Compounds, New Edition, Applications, escrita por Hiroshi Yamanaka, Tohru Hino, Masako Nakagawa y Takao Sakamoto, publicada por Kodansha, Ltd., Scientific, 2004.

20 **(Síntesis de los materiales de partida)**

**Procedimiento de producción de los materiales de partida 1**

Quím. 10

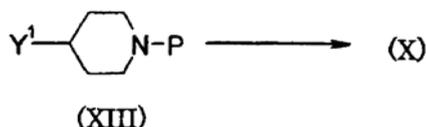


25 (En la fórmula, P representa un grupo protector de un grupo amino y es, por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo. Se aplicará lo mismo de aquí en adelante.)

30 Se puede preparar el compuesto amina (IX) por reacción de un compuesto (XI) con un compuesto (XIII) para formar el Anillo A y eliminando el grupo protector del grupo amino. Como Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>, se pueden usar los mismos grupos que en el Procedimiento de producción 2 anterior según el tipo de Anillo A buscado.

35 **Procedimiento de producción de los materiales de partida 2**

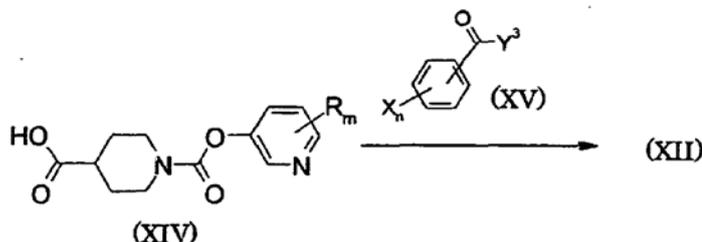
Quím. 11



40 Se puede preparar un compuesto (X) eliminando el grupo protector del grupo amino del compuesto (XIII), que luego reacciona con el compuesto (VIII) antes descrito. Se puede llevar a cabo la reacción del mismo modo que en el Procedimiento de producción 1 antes descrito.

## Procedimiento de producción de los materiales de partida 3

## Quím. 12



5 Se puede preparar un compuesto (XII) por reacción de un compuesto (XIV) con un compuesto (XV). Como  $Y^3$ , se selecciona un sustituyente adecuado según el tipo de  $L^2$  del compuesto (XII). Por ejemplo, cuando  $L^2$  del compuesto (XII) es metileno, se puede usar metilo como  $Y^3$ , cuando  $L^2$  es -HN-NH-, se puede usar -NH-NH<sub>2</sub> como  $Y^3$ , y cuando  $L^2$  es -CH<sub>2</sub>-NH-, se puede usar -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> como  $Y^3$ .

10 Se puede aislar y purificar el compuesto de fórmula (I) como su compuesto libre, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o sustancia polimorfa cristalina. Se puede preparar la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) sometiendo el compuesto a una reacción convencional de formación de sal.

15 Se pueden realizar el aislamiento y la purificación empleando operaciones químicas generales, tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada y similares.

20 Se pueden separar los diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado o utilizando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden dar lugar a cada isómero estereoquímicamente puro por medio de métodos de resolución óptica generales (por ejemplo, por cristalización fraccionada, convirtiendo el compuesto en sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, por cromatografía utilizando una columna quiral o similar y otros). Además, también se pueden preparar a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

25 Se confirmó la actividad farmacológica del compuesto de la presente invención mediante las pruebas siguientes.

**Ejemplo de ensayo 1:** Cribado para sustancias inhibitoras de la actividad FAAH utilizando células derivadas de cáncer epitelial de vejiga humano:

(1) Cribado para sustancias inhibitoras de la actividad FAAH:

30 Se sembraron células de la línea celular derivada de cáncer epitelial de vejiga humano 5637 (HTB-9; ATCC) en una placa de cultivo celular de 48 pocillos en una cantidad de  $1 \times 10^5$  células/pocillo, utilizando medio RPMI 1640 que contenía un 10% de suero bovino fetal (HyClone) (Invitrogen). Después de cultivarlas a 37°C durante 12 horas o más, se lavaron las células con 400  $\mu$ l/pocillo de un tampón (solución salina equilibrada de Hank, Hepses 20 mM-NaOH (pH 7,4)). Se añadió una sustancia de ensayo disuelta en DMSO a una solución de sustrato (el tampón anterior que contenía 3  $\mu$ Ci/ml de anandamida radiomarcada (Anandamida [etanolamina 1-<sup>3</sup>H]) y anandamida 10  $\mu$ M) para tener una concentración de 0,003 nM a 30 nM. Como control, se añadió DMSO solo. Se añadieron 100  $\mu$ l/pocillo de la solución de sustrato a las anteriores células y se incubaron en una incubadora de CO<sub>2</sub> a 37°C durante 30 minutos. Se transfirió entonces la placa de cultivo celular a hielo; se eliminó la solución de sustrato por succión y se añadieron 75  $\mu$ l/pocillo de una solución helada para lisis celular (el tampón anterior que contenía un 0,5% de Tritón X-100 y 10  $\mu$ M de un compuesto que tenía actividad inhibitoria de la FAAH, el éster 3'-carbamoilbifenil-3-ílico del ácido ciclohexilcarbámico (URB597; Cayman Chemical; Kathuria et al., Nature Med., Vol. 9, pp. 76-81, 2003)), seguido de agitación. Se transfirió individualmente el lisado celular resultante de cada pocillo a un tubo de muestra de 1,5 ml, al que se añadieron 150  $\mu$ l de una solución 1:1 (en volumen) de cloroformo/metanol, seguido de agitación. Tras centrifugación (15.000 rpm, 2 minutos), se separó el producto descompuesto, etanolamina (etanolamina 1-<sup>3</sup>H) en la capa superior (capa de agua/metanol) y se separó la anandamida radiomarcada no reaccionada en la capa inferior (capa de cloroformo). Se transfirieron 25  $\mu$ l de la capa superior a una microplaca blanca resistente a solventes orgánicos de 96 pocillos (PicoPlate-96; Perkin Elmer), se añadieron 150  $\mu$ l de Microscint-20 (Perkin Elmer) y se midió con un contador de centelleo para microplacas (TopCount™; Beckman). En comparación con el control, se seleccionó una sustancia que dio un valor de medición menor como sustancia inhibitora de la actividad FAAH.

(2) Medición del valor de la CI<sub>50</sub> de la sustancia inhibitora de la actividad FAAH:

55 Se añadió un compuesto disuelto en DMSO para tener una concentración 10 mM a la solución de sustrato para

tener una concentración de 0,003 nM a 30 nM. Según el método descrito anteriormente, se analizó el compuesto en cuanto a su influencia sobre la actividad de la FAAH. Como control negativo, se usó DMSO, y como control positivo, se añadió URB597 a la solución de sustrato, para tener una concentración 10  $\mu$ M. Con el valor medido del control positivo establecido como el 0% y el valor medido del control negativo establecido como el 100%, se obtuvieron los valores de la  $CI_{50}$  de las sustancias de ensayo.

**Ejemplo de ensayo 2:** Cribado para sustancias inhibitoras de la actividad FAAH utilizando un homogenado tisular de rata a la que se administró la sustancia de ensayo:

(1) Administración a la rata y preparación del homogenado tisular:

Se administró oralmente una sustancia de ensayo suspendida en una solución al 0,5% de metilcelulosa (MC) a dos ratas SD machos de 6 semanas de edad (Japan SLC) a una dosis de 1 mg/kg. Como control, se administró oralmente una solución al 0,5% de MC a dos ratas. Después de 60 minutos, se sacrificó a la rata por decapitación bajo anestesia por éter y se recogió entonces el cerebro derecho de la misma.

Se añadieron al cerebro de rata recogido 2 ml de un tampón helado (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM) y se homogeneizó éste con un homogeneizador en hielo para obtener una solución uniforme. Además, utilizando un generador de ondas ultrasónicas (UR-20P (Dial de potencia 4), Tommy Seiko), se le sometió a fragmentación ultrasónica durante 5 segundos. Se midió la concentración de proteína de los homogenados obtenidos según un método de unión a colorantes (solución CBB para ensayo de proteínas; Nacalai Tesque Inc.). Utilizando un tampón (Hepes 50 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM), se diluyeron los homogenados del tejido cerebral de la rata de tal forma que su concentración proteica fuera de 60  $\mu$ g/ml, preparando de este modo soluciones enzimáticas.

(2) Medición de la actividad FAAH:

A 200  $\mu$ l de la solución enzimática se añadieron 50  $\mu$ l de una solución de sustrato (anandamida marcada por fluorescencia 2  $\mu$ M (Arachidonyl-AMC) (BIOMOL), Hepes 50 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM y 0,5 mg/ml de BSA), seguido de reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se midió con un contador de centelleo para microplacas (TopCount™ Beckman). Estableciendo la actividad FAAH de la rata control a la que no se había administrado la sustancia de ensayo como el 100% y estableciendo la actividad FAAH del tampón libre de homogenado tisular (Hepes 50 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM) como el 0%, se determinó el valor relativo (%) de la actividad FAAH del homogenado tisular de la rata a la que se había administrado la sustancia de ensayo.

Se puede confirmar la presencia de un efecto terapéutico para el dolor neuropático por métodos conocidos para los expertos en la técnica o por métodos modificados a partir de los mismos. Por ejemplo, utilizando una rata con ligadura de los nervios espinales L5/L6 producida según una modificación parcial del método de Kim y Chung (Pain, Vol. 50, pp. 355-363, 1992), se puede evaluar el efecto mejorador de un compuesto para obtener una reducción significativa del umbral de respuesta a la estimulación táctil (alodinia), y en base a ello, se puede confirmar el efecto para el tratamiento del dolor neuropático.

**Ejemplo de ensayo 3:** Efecto antialodinia del compuesto en rata con ligadura de los nervios espinales L5/L6 (modelo de dolor neuropático):

Se sometió a una rata SD macho de 5 a 6 semanas de edad a la operación de ligadura de sus nervios espinales L5 y L6 del lado izquierdo con hilos de seda, bajo anestesia por pentobarbital. Para evaluar el efecto analgésico, se empleó una prueba capilar de von Frey. Es decir, se estimuló el miembro posterior del animal con pelo, tras lo cual hizo referencia a la fuerza mínima del pelo que provocó respuesta de retirada del miembro como el umbral de respuesta a la estimulación mecánica (log gramo). En la prueba preliminar, se confirmó que el umbral de respuesta de la pata del lado operado del animal estaba sensiblemente disminuida (bajo alodinia) del 7º día al 14º día después de la operación, y se evaluó el efecto antialodinia del compuesto de ensayo cualquier día desde el 7º día hasta el 14º día después de la operación. El día antes del día en que se iba a estudiar el compuesto de ensayo, se midió el umbral de respuesta antes de la administración del compuesto de ensayo. Se agrupó a los animales de ensayo de tal forma que la diferencia de valor media entre los grupos y la fluctuación dentro de los grupos en el umbral de respuesta antes de la administración del compuesto de ensayo pudieran ser pequeñas. En la prueba de evaluación de los compuestos de ensayo, se midió el umbral de respuesta después de la administración de los compuestos de ensayo. Se administraron 3 mg/kg del compuesto de ensayo por vía oral 60 minutos antes de la medición del umbral de respuesta. Estableciendo el umbral de respuesta de las patas operadas y no operadas en el grupo al que se administró solvente como el 0% y el 100%, respectivamente, se calculó la potencia del compuesto de ensayo en cuanto a su efecto antialodinia (índice de recuperación).

Para varios compuestos representativos de la presente invención, se muestran a continuación los resultados de ensayo del Ejemplo de ensayo 1 (valores de la  $CI_{50}$ ) y los resultados de ensayo del Ejemplo de ensayo 3 (índice de recuperación). A este respecto, en la tabla, "-" significa que no fue medido.

[Tabla 1]

Ej.	Cl <sub>50</sub> (nM)	Índice de recuperación (%)
1	0,30	-
2	0,11	71
3	0,077	81
14	0,85	-
15	0,35	97
9	2,2	-
97	0,20	-
31	1,8	98
108	0,70	-
102	0,43	74
42	0,56	97
43	0,98	86
60	2,6	117
50	0,38	119
72	0,11	90
73	0,15	-
69	1,40	-
76	0,067	-
136	0,16	-
79	0,047	-
144	-	94
140	-	83
Compuesto comparativo A	0,58	47
Compuesto comparativo A: Compuesto del Ejemplo 126 del Documento de patente 3		

5 Como resultado de las pruebas anteriores, se vio que el compuesto de fórmula (I) tiene una actividad inhibitoria de la FAAH y es efectivo en modelos de dolor neuropático. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) puede ser utilizado como agente para prevenir y/o tratar diversas enfermedades relacionadas con la FAAH. Además, puede ser utilizado, entre otros, como agente para el tratamiento del dolor neuropático.

10 Se puede preparar una composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo según un método generalmente utilizado, usando un soporte farmacéutico, un excipiente farmacéutico o similar habitualmente empleado en la técnica.

15 Se puede realizar la administración por cualquier modo de administración oral mediante tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, preparaciones líquidas o similares, o de administración parenteral mediante inyecciones, tales como intraarticular, intravenosa, intramuscular u otras, o por medio de supositorios, colirios, ungüentos oculares, preparaciones líquidas percutáneas, ungüentos, parches percutáneos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhalaciones y similares.

20 En cuanto a la composición sólida para administración oral, se usan tabletas, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o dos o más principios activos con al menos un excipiente inactivo, tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio y/o similares. Según un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como lubricantes, como el estearato de magnesio y similares, desintegrantes, como el carboximetilalmidón sódico y similares, estabilizadores y agentes solubilizantes. Las tabletas o las píldoras pueden ir recubiertas con un revestimiento de azúcar o con una película de sustancia gástrica o entérica si es necesario.

25 La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables, y contiene un diluyente inerte de uso general, tal como agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener adyuvantes, tales como agentes solubilizantes, agentes humectantes y agentes suspensores, edulcorantes, saborizantes, aromáticos y antisépticos.

30 Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Como solvente acuoso, se incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección o suero fisiológico. Como ejemplos del solvente no acuoso, se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal, tal como aceite de oliva y similares, alcoholes, tales como etanol y similares, Polisorbato 80 (Farmacopea), etc. Dicha composición puede contener además agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, estabilizadores o agentes solubilizantes. Se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, por mezcla con bactericidas o por irradiación. Además, se pueden utilizar también produciendo composiciones sólidas estériles y disolviéndolas o suspendiéndolas en agua estéril o en un solvente estéril para inyección antes de su uso.

El agente para uso externo incluye ungüentos, escayolas, cremas, geles, cataplasmas, sprays, lociones, colirios, ungüentos oculares y similares. Los agentes contienen bases de ungüentos, bases de lociones, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones y similares de uso general. Como ejemplos de las bases de ungüentos o de las bases de lociones, se incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja decolorada, aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, lauromacrogol, sesquioleato de sorbitán y similares.

En cuanto a agentes transmucosales, tales como inhalaciones, agentes transnasales y similares, se usan agentes en estado sólido, líquido o semisólido, y se pueden preparar según métodos convencionalmente conocidos. Por ejemplo, se pueden añadir apropiadamente excipientes conocidos, así como agentes ajustadores del pH, antisépticos, surfactantes, lubricantes, estabilizadores, espesantes o similares. Para su administración, se pueden usar dispositivos apropiados para inhalación o insuflación. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto solo o como polvos de mezcla formulada, o como solución o suspensión combinándolo con soportes farmacéuticamente aceptables, utilizando dispositivos o pulverizadores convencionalmente conocidos, tales como un dispositivo de inhalación para administración calculada y similares. Los inhaladores de polvo seco o similares pueden ser para uso en administración única o múltiple, y se pueden usar polvos secos o cápsulas que contengan polvo. Alternativamente, éstos pueden estar en forma de spray aerosol presurizado que utiliza un propulsor apropiado, tal como clorofluoroalcano o hidrofuroalcano, o un gas adecuado, tal como dióxido de carbono, o similares.

En el caso de la administración oral, es apropiado que la dosis diaria pueda ser habitualmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, y se administra ésta en una sola porción o dividida en 2 a 4 porciones. Además, en el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria apropiada es de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, y se realiza la administración una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucosal a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal una vez al día o dos o más veces al día. La dosis es apropiadamente determinada en respuesta al caso individual considerando los síntomas, la edad y el sexo y similares.

Se puede usar el compuesto de fórmula (I) en combinación con diversos agentes terapéuticos o agentes profilácticos para las enfermedades en las que se considera que el compuesto de fórmula (I) es efectivo, como se ha descrito anteriormente. Se puede administrar la preparación combinada simultáneamente o por separado y de forma continua o a un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se han de coadministrar pueden ser una mezcla o pueden ser preparadas individualmente.

### Ejemplos

Se describirán aquí a continuación los procedimientos de producción para el compuesto de fórmula (I) con más detalle haciendo referencia a Ejemplos. A este respecto, la presente invención abarca sólo los compuestos reivindicados por la reivindicación 1; los otros ejemplos representan ejemplos de referencia. Además, se muestran los procedimientos de producción para los compuestos que forman los materiales de partida en Ejemplos de preparación. Por otra parte, los procedimientos de producción para el compuesto de fórmula (I) no se limitan a los procedimientos de producción de los Ejemplos específicos mostrados a continuación, y se puede preparar el compuesto de fórmula (I) según una combinación de dichos procedimientos de producción o por métodos aparentes para los expertos en la técnica.

#### Ejemplo de preparación 1

Enfriando con hielo, se añadió a una mezcla de 4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (5,79 g) y DCM (30 ml) cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (30 ml), seguido de agitación durante 3 horas. Se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó después a presión reducida, para obtener clorhidrato de 4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidina (4,51 g).

#### Ejemplo de preparación 2

A una mezcla de 4-(aminocarbonotil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) y DMF (5 ml), se le añadió 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (573 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadieron al residuo agua y acetato de etilo y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada y se secó después sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el solvente a presión reducida y se secó el residuo a presión reducida. Se añadieron al residuo DCM (6 ml) y, enfriando con hielo, cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (6 ml), seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente y luego agitación durante 4 horas. Se evaporó el solvente a presión reducida, se añadieron éter diisopropílico y una pequeña cantidad de metanol al residuo y se recogió el sólido resultante por filtración. Se lavó el sólido con éter diisopropílico y se secó después a presión reducida, para obtener clorhidrato de 4-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidina (437 mg).

**Ejemplo de preparación 3**

Se enfrió una mezcla de diisopropilamina (3,23 g) y THF (20 ml) hasta 0°C y se le añadió lentamente n-butillitio 1,57 M/hexano (20,4 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se enfrió entonces la mezcla hasta -70°C y se añadió acetofenona (3,84 g) gota a gota a la misma, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora (líquido de reacción 1). Mientras tanto, a una suspensión de ácido 1-[(piridin-3-iloxi)carbonil]piperidino-4-carboxílico (2,0 g) en THF (30 ml) se le añadió CDI (1,56 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora (líquido de reacción 2). Se enfrió el líquido de reacción 2 hasta -70°C y se le añadió gota a gota el líquido de reacción 1, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se calentó entonces la mezcla hasta 0°C y se calentó luego hasta la temperatura ambiente. Se añadió al líquido de reacción ácido clorhídrico 0,1 M (50 ml) y se le añadieron después agua y acetato de etilo, y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada y se secó luego sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), para obtener 4-(3-oxo-3-fenilpropanoil)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo (0,93 g).

**Ejemplo de preparación 4**

A una mezcla de ácido 1-[(piridin-3-iloxi)carbonil]piperidino-4-carboxílico (1,5 g) y DCM (15 ml), se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,85 g), benzohidrazina (0,86 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) (1,21 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Se añadieron al líquido de reacción cloroformo y agua y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10). Se añadieron al producto purificado éter diisopropílico y metanol y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó a presión reducida, para obtener ácido piridin-3-il-4-[(2-benzoilhidrazino)carbonil]piperidino-1-carboxílico (1,22 g).

**Ejemplo de preparación 5**

Enfriando con hielo, a una mezcla de clorhidrato de etilbencenocarboxiimidato (4,58 g) y etanol (50 ml) se le añadió etóxido de sodio (1,68 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante aproximadamente 20 minutos. Se le añadió después, a la misma temperatura, 4-(hidrazinocarbonil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g), seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente y luego de agitación durante 1 hora y de calentamiento y reflujo durante 1 día. Después de dejar que se enfriara, se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10). Se añadieron al producto purificado metanol y éter diisopropílico y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó a presión reducida, para obtener 4-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (2,53 g).

**Ejemplo de preparación 6**

A una mezcla de 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo (330 mg), trietilamina (0,25 ml) y DCM (7 ml), se le añadió lentamente gota a gota cloruro del ácido metanosulfónico (0,13 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se purificó el líquido de reacción directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50 a 0/100), para obtener 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo (390 mg) como un sólido incoloro.

**Ejemplo de preparación 7**

A una solución de 4-[amino(hidroxiimino)metil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g) en THF (30 ml), se le añadieron cloruro de 3,5-difluorobenzoílo (2,4 g) y trietilamina (3,44 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron al líquido de reacción acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadieron al residuo THF (25 ml) y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M/THF (12,4 ml), seguido de agitación a 50°C durante 30 minutos. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo). Se añadió al producto purificado éter diisopropílico y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó, para obtener 4-[5-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (4,22 g) como un sólido naranja.

**Ejemplo de preparación 8**

Se calentó una mezcla de 4-(hidrazinocarbonil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g), 4-clorobenzonitrilo (1,7 g), carbonato de potasio (0,28 g) y butanol (8,0 ml) a 150°C durante 2 horas utilizando un dispositivo de microondas. Después de dejar enfriar, se evaporó el solvente a presión reducida y se azeotropizó el residuo con tolueno. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10). Se añadió éter diisopropílico al producto purificado y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó a presión reducida,

para obtener 4-[3-(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (0,62 g).

#### Ejemplo de preparación 9

5 A una solución de 3-fenil-1H-pirazol (300 mg) en tolueno (15 ml) se le añadieron 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (838 mg) y (tributilfosforanilideno)acetonitrilo (1,0 g), seguido de agitación a 100°C durante 4 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó luego el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 50/50), y se purificó de nuevo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 70/30), para obtener 4-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de  
10 terc-butilo (475 mg) como una sustancia oleosa incolora.

#### Ejemplo de preparación 10

15 A una solución de 3-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acrilaldehído (3,0 g) en etanol (30 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,90 ml), seguido de calentamiento y reflujo durante 3 horas. Después de dejar enfriar, se evaporó el solvente a presión reducida hasta reducir la cantidad del líquido de reacción a aproximadamente la mitad. Se le añadió agua (20 ml) y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó a presión reducida, para obtener 4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (2,44 g) como un sólido amarillo.

#### 20 Ejemplo de preparación 11

A una mezcla de 6-metilpiridin-3-ol (1,8 g), CDI (2,64 g) y DMSO (18 ml) se le añadieron gota a gota ácido isonipecóico (4,2 g) y una mezcla de DMSO (18 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadieron al líquido de reacción solución salina saturada y cloroformo y se  
25 separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada dos veces y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró el solvente a presión reducida. Se añadió al residuo éter diisopropílico/metanol y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó, para obtener ácido 1-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]carbonil]piperidino-4-carboxílico (3,51 g) como un sólido incoloro.

#### 30 Ejemplo de preparación 12

A una mezcla de ácido 1-[(piridin-3-iloxi)carbonil]piperidino-4-carboxílico (500 mg) y DCM (10 ml) se le añadieron HOBt (297 mg) y clorhidrato de WSC (498 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron luego clorhidrato de 2-amino-1-(2-fluorofenil)etanona (417 mg) y trietilamina (0,31 ml), seguido de  
35 agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se purificó el líquido de reacción directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1 a 95/5), para obtener 4-[[2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]carbamoil]piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo (423 mg) como un sólido incoloro.

#### 40 Ejemplo de preparación 13

Se calentó una mezcla de 4-etilpiperidino-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (21 g), monohidrato de hidrazina (40 ml) y etanol (200 ml) y se la sometió a reflujo durante 22 horas. Después de dejar enfriar, se evaporó el solvente a presión reducida, se añadieron al residuo solución salina saturada y acetato de etilo y se separó la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadió al residuo éter  
45 diisopropílico, seguido de agitación durante 1 hora, y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó a presión reducida, para obtener 4-(hidrazinocarbonil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (17,8 g).

#### Ejemplo de preparación 14

50 A una mezcla de 6-metilpiridin-3-ol (5,00 g) y acetonitrilo (44 ml) se le añadió CDI (7,43 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron entonces piperidin-4-ol (4,41 g) y cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (23 ml), seguido de agitación a 50°C durante la noche. Después de dejar enfriar, se añadieron al líquido de reacción agua y cloroformo y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por  
55 cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1 a 90/10), para obtener 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo (8,65 g) como un sólido incoloro.

#### Ejemplo de preparación 15

60 A 4-[[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]carbamoil]piperidino-1-carboxilato de bencilo (5,5 g) se le añadió oxiclورو de fósforo (20 ml), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. Después de dejar enfriar, se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se azeotropizó el residuo con tolueno tres veces. Se añadieron al residuo acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 70/30 a 30/70), para  
65 obtener 4-[5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de bencilo (1,84 g) como una sustancia oleosa

incolora.

#### Ejemplo de preparación 16

5 A una solución de 4-[5-(4-fluorofenil)1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de bencilo (1,84 g) en etanol (40 ml) se le añadió paladio 10%/carbono (54% húmedo, 200 mg), seguido de agitación durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el catalizador por filtración a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadieron al residuo etanol y cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (1,45 ml) y se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo etanol y acetato de etilo, seguido de agitación, y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó, para obtener clorhidrato de 4-[5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidina (1,32 g) como un sólido incoloro.

#### Ejemplo de preparación 17

15 Se agitó una suspensión de 4-aminopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (3,88 g), ácido oxoacético hidrato (1,48 g) y carbonato de potasio (4,46 g) en DMF (60 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió entonces 1-[[isociano(fenil)metil]sulfonil]-4-metilbenceno (3,5 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Se evaporó el solvente a presión reducida, se añadieron al residuo acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica combinada con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), para obtener 4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g).

#### Ejemplo de preparación 18

25 A una mezcla de 4-oxopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (10,0 g), carboxilato de bencilhidrazina (16,7 g), DCM (150 ml) y ácido acético (5,75 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (31,9 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió al líquido de reacción agua y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con cloroformo y se lavó la fase orgánica combinada con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), para obtener 4-{2-[(benciloxi)carbonil]hidrazino}piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (10,0 g).

#### Ejemplo de preparación 19

35 A una mezcla de 4-oxopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (10,0 g) y etanol (100 ml) se le añadió paladio 5%/carbono (2,0 g), seguido de agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 2 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10), para obtener 4-hidrazinopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (4,1 g).

#### Ejemplo de preparación 20

45 A una mezcla de 4-[[2-(terc-butoxicarbonil)hidrazino]carboxil]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo (11,98 g) y DCM (100 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (100 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y se disolvió el residuo en metanol/agua (10/1). Se le añadió carbonato de potasio (8,75 g), seguido de agitación durante aproximadamente 3 horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y se añadió cloroformo al residuo, seguido de desecación sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el solvente a presión reducida y se secó el residuo a presión reducida, para obtener 4-(hidrazinocarbonil)piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo (7,49 g).

#### Ejemplo de preparación 21

55 A una mezcla de 2,3-difluorobenzonitrilo (5,00 g) y etanol (55 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (35 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 días. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se añadió éter diisopropílico al residuo, seguido de agitación durante 1 hora. Se recogió el sólido resultante por filtración y se secó, para obtener 2,3-difluorobencenocarboxiimidato de etilo clorhidrato (4,68 g) como un sólido blanco.

#### Ejemplo de preparación 22

60 A una mezcla de 4-[(2-benzoilhidrazino)carbonil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g) y THF (60 ml) se le añadieron trietilamina (7,2 ml) y cloruro de toluensulfonilo (4,94 g), seguido de agitación a 50 °C durante la noche. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 a 80/20), para obtener 4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (2,84 g) como una sustancia oleosa incolora.

**Ejemplo de preparación 23**

A una mezcla de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidino-4-carboxílico (5,0 g) y tolueno (50 ml) se le añadió CDI (3,9 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió luego N'-hidroxibencenocarboxiimidato (3,3 g), seguido de agitación durante 1,5 horas y calentamiento y reflujo después durante 2 horas. Después de dejar enfriar, se añadieron al líquido de reacción acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadieron al residuo hexano y acetato de etilo y se recogió el sólido resultante por filtración, para obtener 4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (5,46 g).

**Ejemplo de preparación 24**

Se agitó una mezcla de 4-(3-oxo-3-fenilpropanoil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g), monohidrato de hidrazina (0,5 ml), etanol (30 ml) y THF (30 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y a 60°C durante 1 hora. Se le volvió a añadir monohidrato de hidrazina (0,5 ml), seguido de agitación de nuevo a 60°C durante 3 horas. Se le añadió otra vez monohidrato de hidrazina (4,0 ml), seguido de agitación a 60°C durante 8 horas. Después de dejar enfriar, se evaporó el solvente a presión reducida y se añadieron al residuo éter diisopropílico y metanol, seguido de agitación. Se recogió el sólido resultante por filtración y se secó a presión reducida, para obtener 4-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (2,46 g).

**Ejemplo de preparación 25**

A una solución de 4-hidrazinopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (646 mg) y etanol (15 ml) se le añadió fenilmalonaldehído (444 mg), seguido de agitación a 75°C durante aproximadamente 1,5 días. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/cloroformo = 50/50 a 0/100), para obtener 4-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (226 mg).

**Ejemplo de preparación 26**

Se agitó una mezcla de 4-[(2-oxo-2-feniletil)carbamoil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g) y trifluoroacetato de amonio (18,9 g) a una temperatura exterior de 170°C durante 30 minutos. Después de dejar enfriar, se le añadieron agua y cloroformo y se separó la fase acuosa. Se ajustó la fase acuosa a un pH de aproximadamente 10 con hidróxido de sodio acuoso al 24% y se extrajo con cloroformo. Se lavó la fase orgánica combinada con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se secó el residuo a presión reducida y se disolvió en DCM (20 ml) y metanol (10 ml), y se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (5,3 ml). Se concentró el solvente a presión reducida, se añadió al residuo éter diisopropílico/metanol y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó a presión reducida, para obtener diclorhidrato de 4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina (3,29 g).

**Ejemplo de preparación 27**

A una solución de ácido 2,5-difluorobenzoico (1,95 g) en THF (40 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (1,5 ml) y una cantidad catalítica de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se añadió al residuo THF (40 ml). Enfriando con hielo, se le añadieron 4-[amino(hidroxiimino)metil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g) y trietilamina (3,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron al líquido de reacción acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. A una solución del residuo en THF (20 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M/THF (10,3 ml), seguido de agitación a 50°C durante 30 minutos. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo). Se añadió al producto purificado cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (40 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, se añadió entonces al residuo THF y se recogió el sólido resultante por filtración. Se lavó el sólido con THF y acetato de etilo en este orden y se secó a presión reducida, para obtener clorhidrato de 4-[5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidina (2,58 g).

**Ejemplo de preparación 28**

A una suspensión de 3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol (700 mg) en tolueno (15 ml) se le añadieron 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g) y (tributilfosforanilideno)acetónitrilo (2,0 g), seguido de agitación a 110°C durante 15 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 97/3). Se añadió al producto purificado cloruro de hidrógeno 4M/dioxano (15 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió al líquido de reacción acetato de etilo y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó a presión reducida, para obtener clorhidrato de 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]piperidina (422 mg).

**Ejemplo de preparación 29**

5 A una mezcla de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidino-4-carboxílico (5,0 g) y DCM (50 ml) se le añadieron HOBt (3,09 g), 4-fluorobenzohidrazina (3,53 g) y clorhidrato de WSC (5,02 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió al líquido de reacción acetato de etilo, seguido de lavado con agua/solución salina saturada (1:1), bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada en este orden y desecación sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadieron al residuo THF (160 ml), cloruro de p-toluensulfonilo (8,32 g) y trietilamina (12 ml), seguido de agitación a 60°C durante la noche. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 50/50), para obtener 4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (5,83 g) como un sólido marrón claro.

15 Mediante los mismos procedimientos de producción que para los compuestos de los Ejemplos de preparación 1 a 29 antes descritos, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de preparación mostrados en las Tablas que se describirán después utilizando cada uno de los materiales de partida correspondientes. Se muestran las estructuras, los procedimientos de producción y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos de preparación en las Tablas 2 a 11, que se describirán más tarde.

**Ejemplo 1**

20 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo de preparación 14 antes descrito, se obtuvo clorhidrato de 4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo a partir de clorhidrato de 4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidina.

**Ejemplo 2**

25 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo de preparación 24 antes descrito, se obtuvo 4-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo a partir de 4-(3-oxo-3-fenilpropanoil)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo.

**Ejemplo 3**

30 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo de preparación 22 antes descrito, se obtuvo 4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo a partir de ácido 1-[(piridin-3-ilo)carbonil]piperidino-4-carboxílico.

**Ejemplo 4**

35 40 45 A una mezcla de ácido 1-[(piridin-3-ilo)carbonil]piperidino-4-carboxílico (300 mg), 4-fluorobenzohidrazida (222 mg), HOBt (170 mg) y DCM (6 ml) se le añadió clorhidrato de WSC (299 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se purificó el líquido de reacción directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1 a 90/10). Se disolvió el residuo en THF (6 ml) y se le añadieron cloruro de toluensulfonilo (686 mg) y trietilamina (1,0 ml), seguido de agitación a 50°C durante 8 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 70/30 a 0/100). Se añadieron al producto purificado isopropanol/agua y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó, para obtener 4-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo (224 mg) como un sólido incoloro.

**Ejemplo 5**

50 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo de preparación 22 antes descrito, se obtuvo 4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo a partir de 4-[(2-benzoilhidrazino)carbonil]piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo.

**Ejemplo 6**

55 60 65 A una mezcla de 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo (221 mg) y DMSO (4 ml) se le añadió azida sódica (96 mg), seguido de agitación a 60°C durante 8 horas. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada en este orden. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 70/30 a 0/100). Se añadieron al producto purificado (149 mg) y una solución de etinilbenceno (0,066 ml) en terc-butanol (10 ml) agua (2 ml), ascorbato de sodio (12 mg) y sulfato de cobre (II) (1,5 mg), seguido de agitación durante la noche. Se diluyó el líquido de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1 a 90/10). Se añadieron al producto purificado éter diisopropílico/acetato de etilo, seguido de agitación, y se recogió el sólido resultante por filtración y se secó, para obtener 4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo

(165 mg) como un sólido incoloro.

#### Ejemplo 7

5 Se agitó una mezcla de 4-carbamoilpiperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo (500 mg), 2-bromo-1-feniletanona (453 mg) y N,N-dimetilacetamida (5 ml) a 130°C durante 3 días. Después de dejar enfriar, se le añadieron acetato de etilo y agua/bicarbonato de sodio acuoso saturado (1:1), seguido de agitación durante 1 hora, y se filtró el líquido de reacción. Se separó la fase orgánica del filtrado, se lavó con agua/solución salina saturada (1:1) y solución salina saturada en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1 a 95/5). Se disolvió el producto purificado en etanol y se le añadió una cantidad en exceso de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se secó, para obtener clorhidrato de 4-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo (134 mg) como una sustancia amorfa de color marrón claro.

#### 15 Ejemplo 8

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo de preparación 15 antes descrito, se obtuvo diclorhidrato de 4-[5-(2-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo a partir de 4-{{2-(2-fluorofenil)-2-oxoetil}carbamoil}piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo.

#### 20 Ejemplo 9

A una mezcla de 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo (300 mg), 5-fenil-1H-tetrazol (217 mg), trifenilfosfina (460 mg) y THF (3 ml) se le añadió gota a gota una solución 2,2 M de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (0,8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1 a 90/10), y se purificó de nuevo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 70/30 a 0/100). Se añadió al producto purificado hexano/acetato de etilo, seguido de agitación, y se recogió luego el sólido resultante por filtración y se secó, para obtener 4-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo (250 mg) como un sólido incoloro.

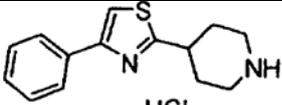
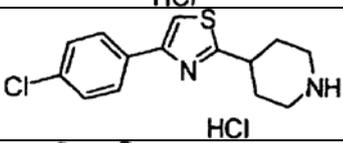
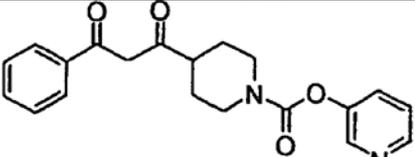
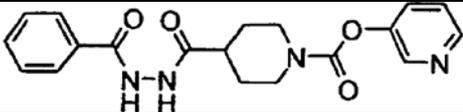
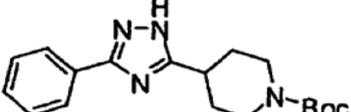
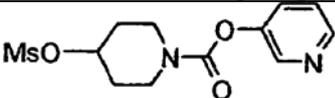
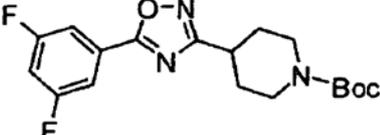
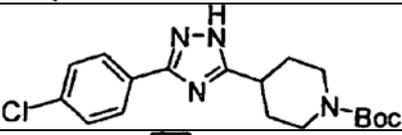
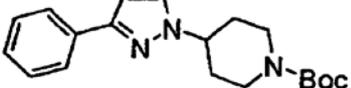
#### Ejemplo 10

35 A una solución de clorhidrato de 2-clorobencenocarboxiimidato de etilo (435 mg) en etanol (10 ml) se le añadió metóxido de sodio (107 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadió luego 4-(hidrazinocarbonil)piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo (500 mg), seguido de agitación a 90°C durante 2 días. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1 a 90/10). Se disolvió el producto purificado en etanol y se le añadió una cantidad en exceso de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano, seguido de agitación. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se secó, para obtener diclorhidrato de 4-[3-(2-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo (289 mg) como un sólido amarillo claro.

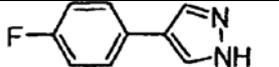
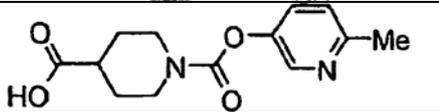
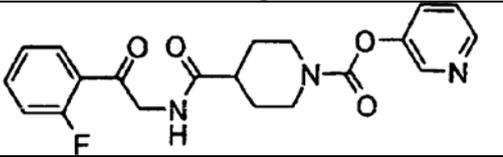
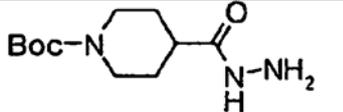
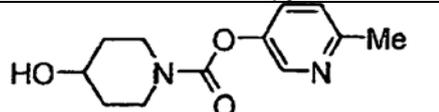
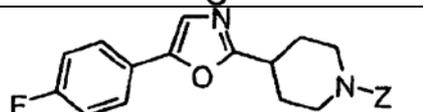
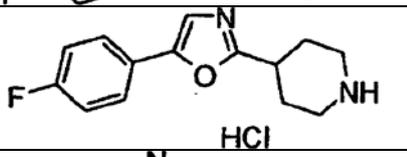
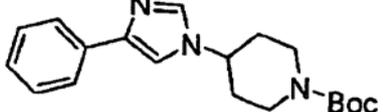
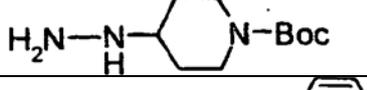
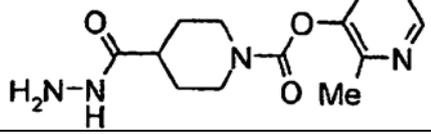
45 Mediante los mismos métodos que para los compuestos de los Ejemplos 1 a 10 antes descritos, se prepararon los compuestos de los Ejemplos mostrados en las Tablas que se describirán más adelante utilizando cada uno de los correspondientes materiales de partida. Se muestran las estructuras de los compuestos de los Ejemplos 1 a 159 en las Tablas 12 a 31, y se muestran sus procedimientos de producción y datos fisicoquímicos en las Tablas 32 a 38.

Además, se usan las siguientes abreviaturas en las Tablas que se describirán más adelante. Pre: número de Ejemplo de preparación, Ej: número de Ejemplo, Estr: fórmula estructural, Sin: Procedimiento de producción (entre los Ejemplos/Ejemplos de preparación anteriores, se describe el número del Ejemplo de preparación y el número del Ejemplo, el mismo procedimiento de los cuales fue utilizado para preparar el compuesto. Aquí, P representa Ejemplo de preparación y E representa Ejemplo. Por ejemplo, se representa que el compuesto del Ejemplo de preparación 30 fue preparado del mismo modo que el compuesto del Ejemplo de preparación 1, y que el compuesto del Ejemplo 11 fue preparado del mismo modo que el compuesto del Ejemplo 1), Dat: Datos fisicoquímicos (RMN:  $\delta$  (ppm) en  $^1\text{H}$  RMN en DMSO- $d_6$ , FAB+: FAB-MS (catión), FAB-: FAB-MS (anión), ESI+: ESI-MS (catión), ESI-: ESI-MS (anión), EI: EI-MS (catión), CI+: CI-MS (catión), APCI+: APCI-MS (catión)), Me: metilo, Et: etilo, Bn: bencilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, Ms: metanosulfonilo, TsOH: ácido p-toluensulfónico, Z: benciloxicarbonilo.

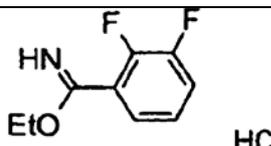
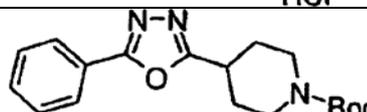
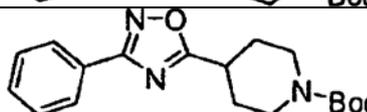
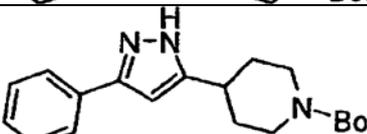
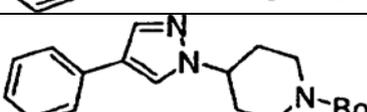
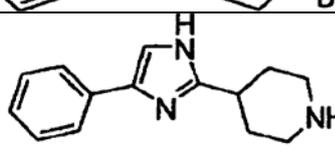
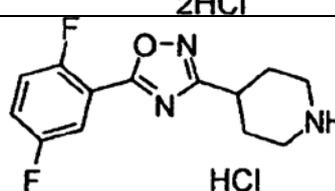
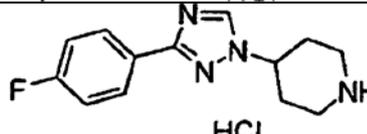
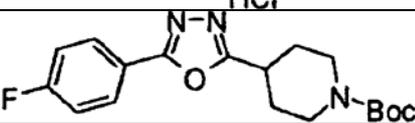
[Tabla 2]

Pre	Sin	Estr	Dat
1	P1		ESI+: 488,99 [2M+H] <sup>+</sup>
2	P2		APCI+: 278,82 [M+H] <sup>+</sup>
3	P3		ESI+: 352,85 [M+H] <sup>+</sup>
4	P4		ESI-: 367,00 [M-H] <sup>-</sup>
5	P5		ESI+: 329,21 [M+H] <sup>+</sup>
6	P6		FAB+: 301 [M+H] <sup>+</sup>
7	P7		FAB+: 366 [M+H] <sup>+</sup>
8	P8		ESI+: 363,06 [M+H] <sup>+</sup>
9	P9		FAB+: 328 [M+H] <sup>+</sup>

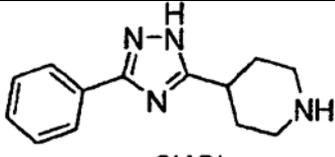
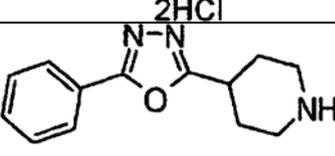
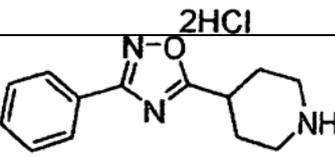
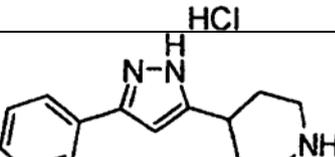
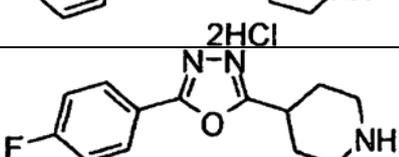
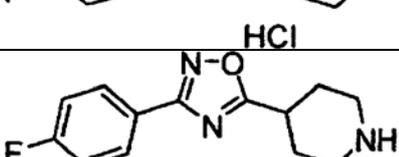
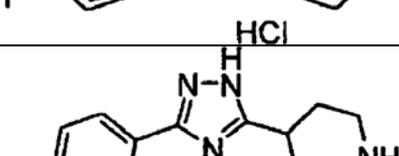
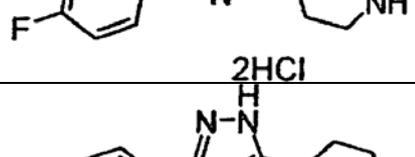
[Tabla 3]

10	P10		Cl <sup>+</sup> : 163 [M=H] <sup>+</sup>
11	P11		ESI <sup>+</sup> : 265 [M+H] <sup>+</sup>
12	P12		ESI <sup>+</sup> : 386 [M+H] <sup>+</sup>
13	P13		ESI <sup>-</sup> : 242,02 [M-H] <sup>-</sup>
14	P14		FAB <sup>+</sup> : 237 [M+H] <sup>+</sup>
15	P15		ESI <sup>+</sup> : 381 [M+H] <sup>+</sup>
16	P16		ESI <sup>+</sup> : 247 [M+H] <sup>+</sup>
17	P17		ESI <sup>+</sup> : 328,09 [M+H] <sup>+</sup>
18	P18		ESI <sup>+</sup> : 350,19 [M+H] <sup>+</sup>
19	P19		ESI <sup>+</sup> : 116,07 [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
20	P20		ESI <sup>+</sup> : 279,06 [M+H] <sup>+</sup>

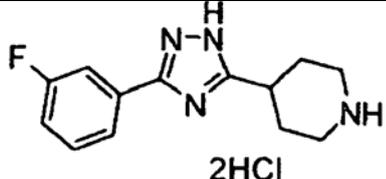
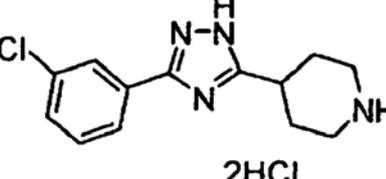
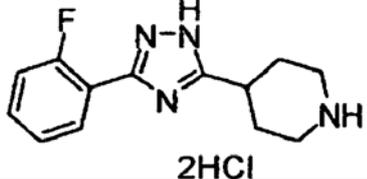
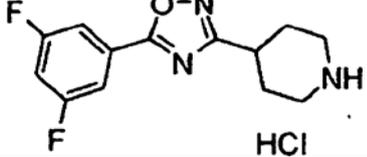
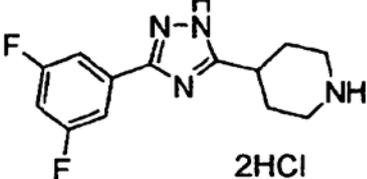
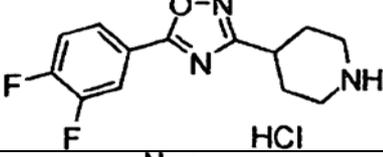
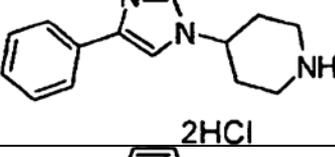
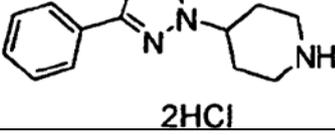
[Tabla 4]

21	P21	 HCl	ESI+: 186 [M+H] <sup>+</sup>
22	P22	 Boc	FAB+: 330 [M+H] <sup>+</sup>
23	P23	 Boc	ESI+: 330,17 [M+H] <sup>+</sup>
24	P24	 Boc	ESI+: 328,19 [M+H] <sup>+</sup>
25	P25	 Boc	ESI+: 272,13 [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup>
26	P26	 2HCl	ESI-: 226,22 [M-H] <sup>-</sup>
27	P27	 HCl	ESI+: 266 [M+H] <sup>+</sup>
28	P28	 HCl	ESI+: 247 [M+H] <sup>+</sup>
29	P29	 HCl	FAB+: 348 [M+H] <sup>+</sup>

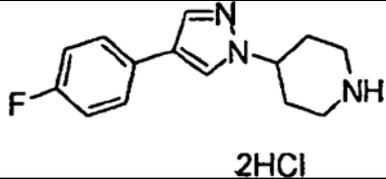
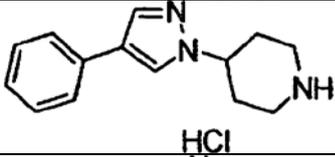
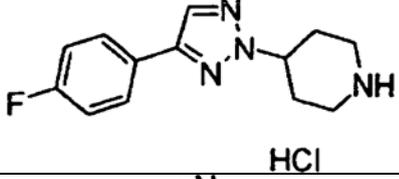
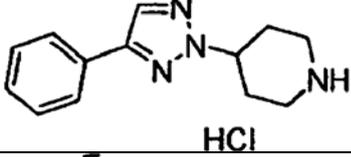
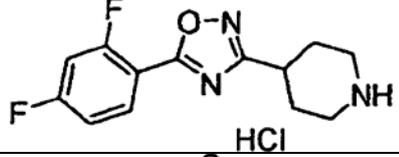
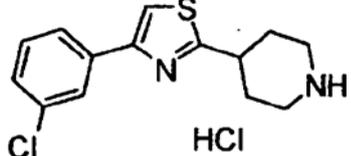
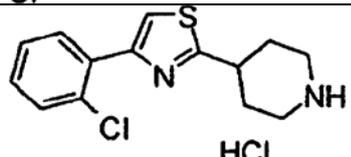
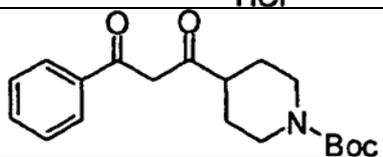
[Tabla 5]

30	P1		ESI+: 229,28 [M+H] <sup>+</sup>
31	P1		FAB+: 230 [M+H] <sup>+</sup>
32	P1		FAB+: 230 [M+H] <sup>+</sup>
33	P1		ESI+: 228,01 [M+H] <sup>+</sup>
34	P1		ESI+: 248 [M+H] <sup>+</sup>
35	P1		ESI+: 248 [M+H] <sup>+</sup>
36	P1		FAB+: 247 [M+H] <sup>+</sup>
37	P1		ESI+: 263,03 [M+H] <sup>+</sup>

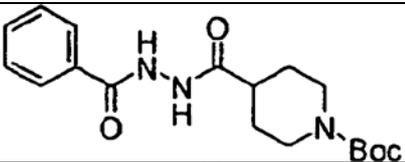
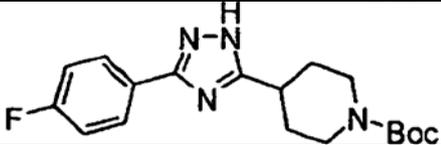
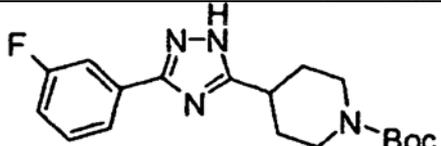
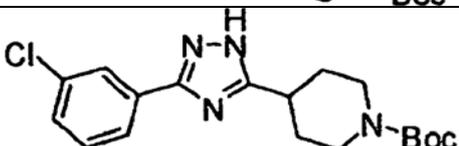
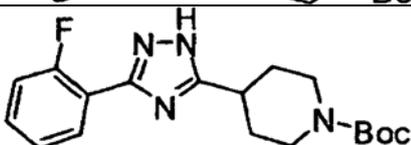
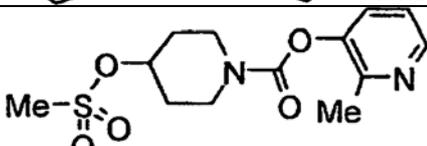
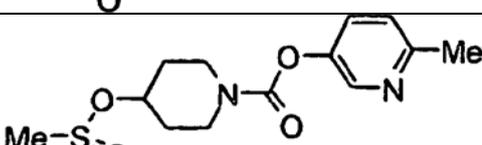
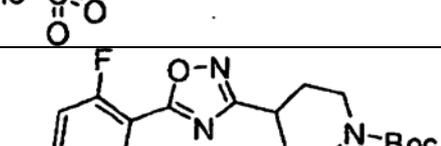
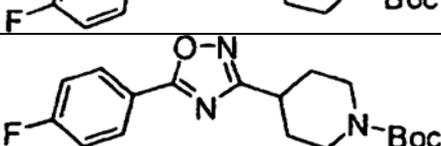
[Tabla 6]

38	P1	 2HCl	ESI+: 246,93 [M+H] <sup>+</sup>
39	P1	 2HCl	ESI+: 262,97 [M+H] <sup>+</sup>
40	P1	 2HCl	ESI+: 247,06 [M+H] <sup>+</sup>
41	P1	 HCl	ESI+: 266 [M+H] <sup>+</sup>
42	P1	 2HCl	ESI+: 265,20 [M+H] <sup>+</sup>
43	P1	 HCl	ESI+: 266 [M+H] <sup>+</sup>
44	P1	 2HCl	ESI+: 228,15 [M+H] <sup>+</sup>
45	P1	 2HCl	ESI+: 228 [M+H] <sup>+</sup>

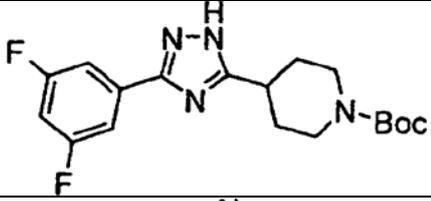
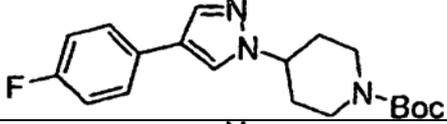
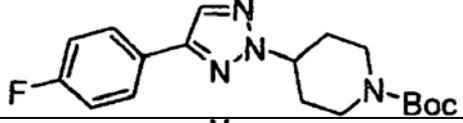
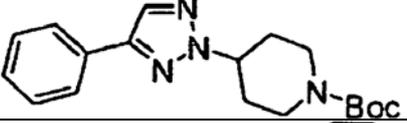
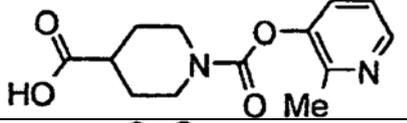
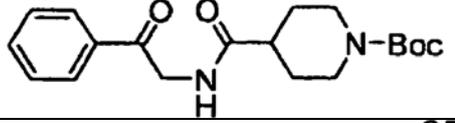
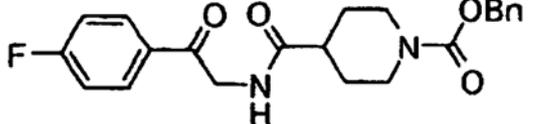
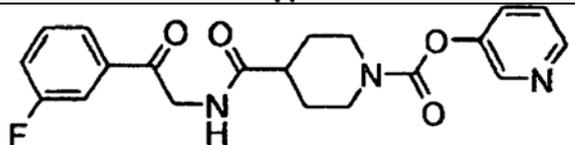
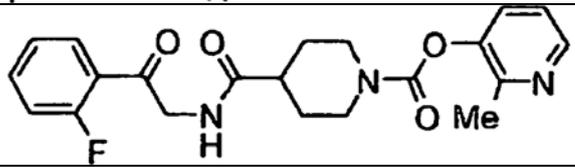
[Tabla 7]

46	P1	 2HCl	ESI+: 246 [M+H] <sup>+</sup>
47	P1	 2HCl	ESI+: 228,14 [M+H] <sup>+</sup>
48	P1	 HCl	ESI+: 247,12 [M+H] <sup>+</sup>
49	P1	 HCl	ESI+: 229,32 [M+H] <sup>+</sup>
50	P1	 HCl	FAB+: 266 [M+H] <sup>+</sup>
51	P2	 HCl	APCI+: 278,92 [M+H] <sup>+</sup>
52	P2	 HCl	APCI+: 278,82 [M+H] <sup>+</sup>
53	P3	 Boc	ESI+: 332,21 [M+H] <sup>+</sup>

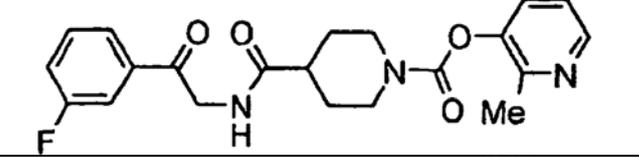
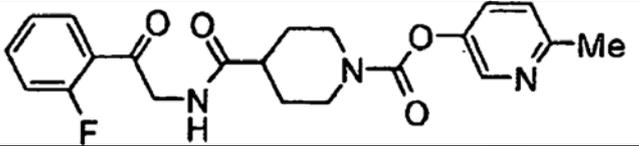
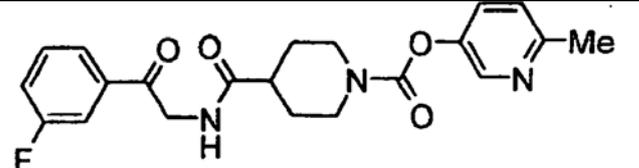
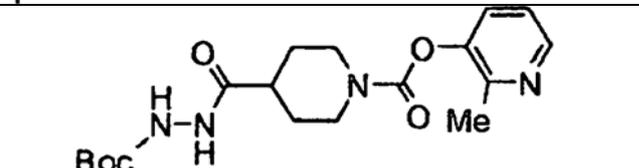
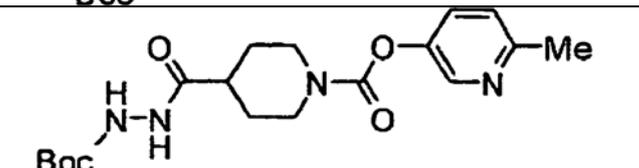
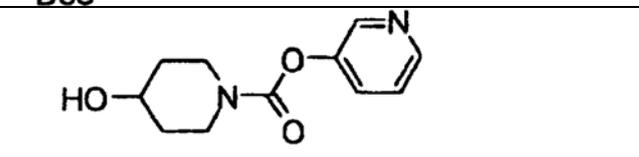
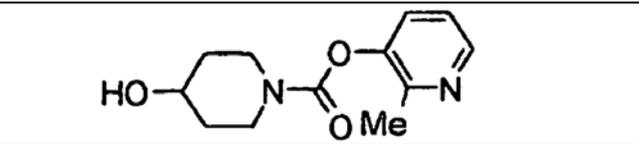
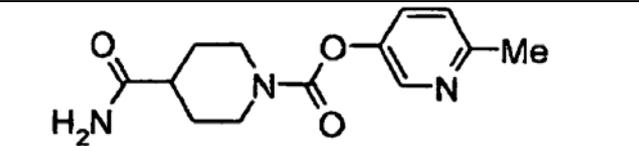
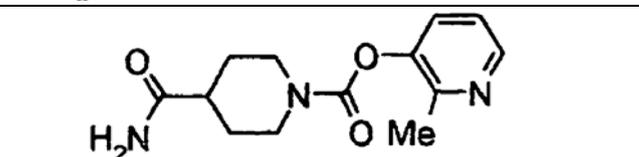
[Tabla 8]

54	P4		ESI+: 348,03 [M+H] <sup>+</sup>
55	P5		FAB+: 347 [M+H] <sup>+</sup>
56	P5		ESI+: 347,16 [M+H] <sup>+</sup>
57	P5		ESI+: 363,13 [M+H] <sup>+</sup>
58	P5		ESI+: 347,06 [M+H] <sup>+</sup>
59	P6		ESI+: 315 [M+H] <sup>+</sup>
60	P6		FAB+: 315 [M+H] <sup>+</sup>
61	P7		FAB+: 366 [M+H] <sup>+</sup>
62	P7		FAB+: 366 [M+H] <sup>+</sup>

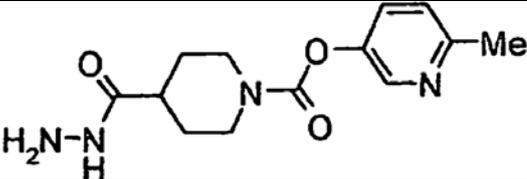
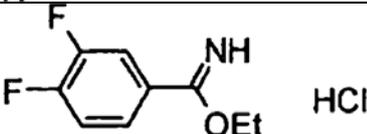
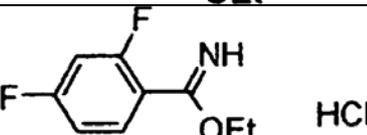
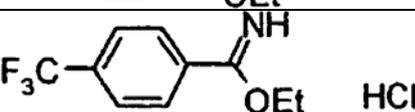
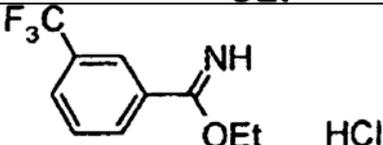
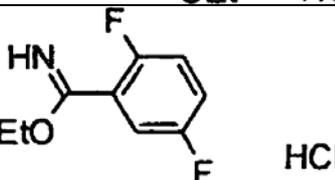
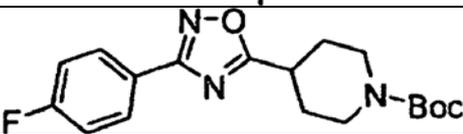
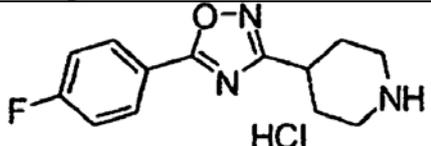
[Tabla 9]

63	P8		ESI+: 365,04 [M+H] <sup>+</sup>
64	P9		ESI+: 346 [M+H] <sup>+</sup>
65	P9		ESI+: 291,18 [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup>
66	P9		ESI+: 273,06 [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup>
67	P11		ESI+: 265 [M+H] <sup>+</sup>
68	P12		ESI+: 347,17 [M+H] <sup>+</sup>
69	P12		FAB+: 399 [M+H] <sup>+</sup>
70	P12		ESI+: 386 [M+H] <sup>+</sup>
71	P12		ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>

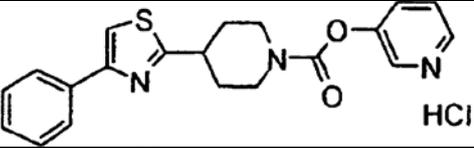
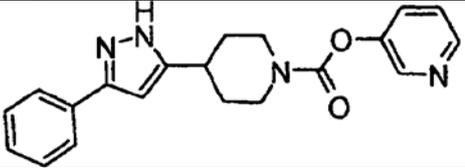
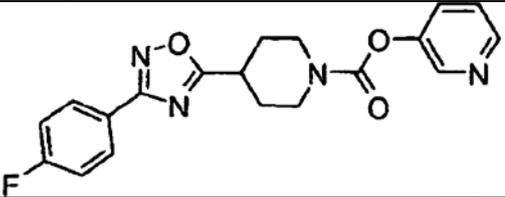
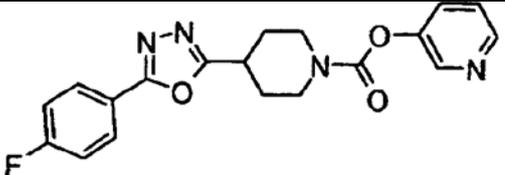
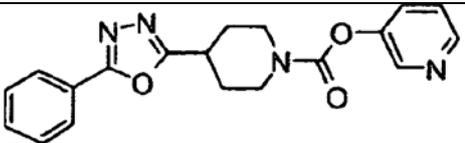
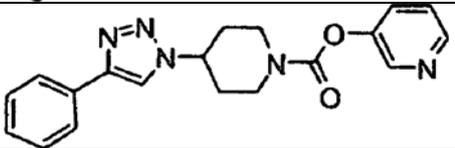
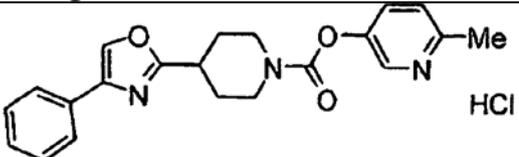
[Tabla 10]

72	P12		ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
73	P12		ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
74	P12		ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
75	P12		ESI+: 379,08 (M+H) <sup>+</sup>
76	P12		ESI-: 377,17 [M-H] <sup>-</sup>
77	P14		FAB+: 223 [M+H] <sup>+</sup>
78	P14		ESI+: 237 [M+H] <sup>+</sup>
79	P14		ESI+: 264 [M+H] <sup>+</sup>
80	P14		ESI+: 264 [M+H] <sup>+</sup>

[Tabla 11]

81	P20		ESI+: 279,06 [M+H] <sup>+</sup>
82	P21		ESI+: 186 [M+H] <sup>+</sup>
83	P21		ESI+: 186 [M+H] <sup>+</sup>
84	P21		ESI+: 218 [M+H] <sup>+</sup>
85	P21		ESI+: 218 [M+H] <sup>+</sup>
86	P21		ESI+: 186 [M+H] <sup>+</sup>
87	P23		FAB+: 348 [M+H] <sup>+</sup>
88	P27		ESI+: 248 [M+H] <sup>+</sup>

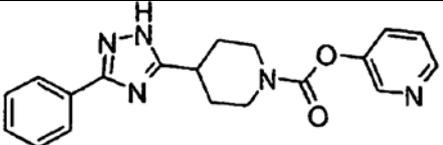
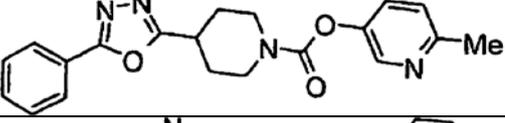
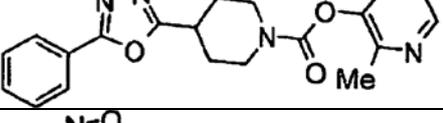
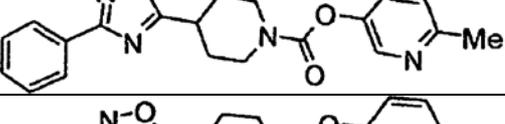
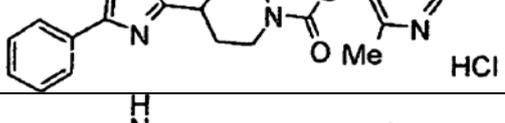
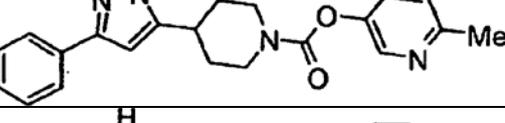
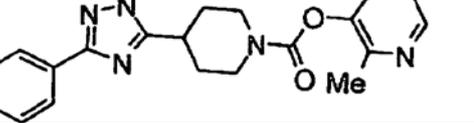
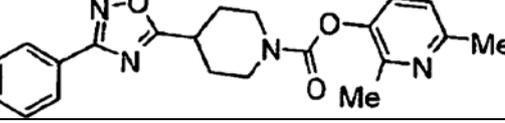
[Tabla 12]

Ej	Estr
1	 <chem>Cc1ccncc1C(=O)N2CCCCC2c3nc4ccccc4n3</chem> HCl
2	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)Oc2ccncc2c3[nH]c4ccccc4n3</chem>
3	 <chem>Fc1ccc(cc1)c2nc3ncc3o2C4CCCCN4C(=O)Oc5ccncc5</chem>
4	 <chem>Fc1ccc(cc1)c2nc3ncc3o2C4CCCCN4C(=O)Oc5ccncc5</chem>
5	 <chem>c1ccc(cc1)c2nc3ncc3o2C4CCCCN4C(=O)Oc5ccncc5</chem>
6	 <chem>c1ccc(cc1)c2nc3ncc3n2C4CCCCN4C(=O)Oc5ccncc5</chem>
7	 <chem>Cc1ccncc1C(=O)N2CCCCC2c3nc4ccccc4n3</chem> HCl

[Tabla 13]

8	 2HCl
9	
10	 2HCl
11	
12	 TsOH
13	 TsOH
14	

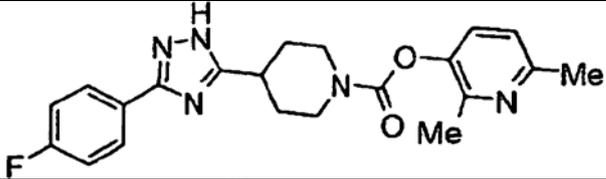
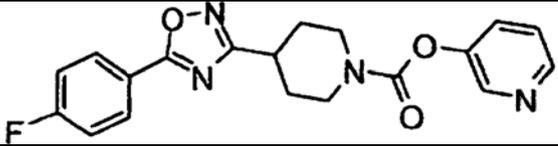
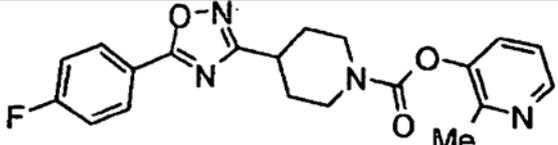
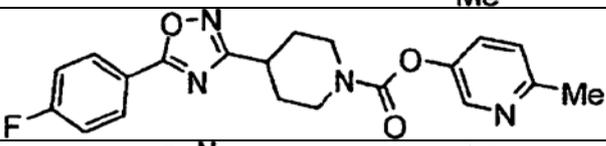
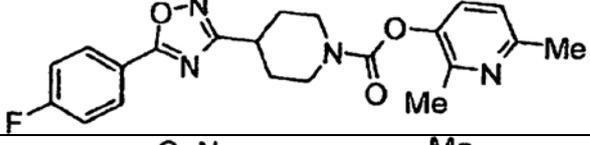
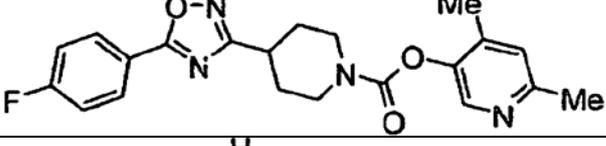
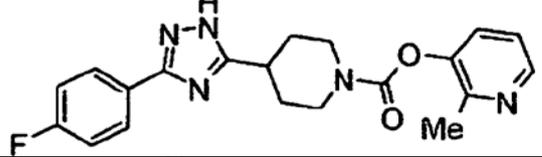
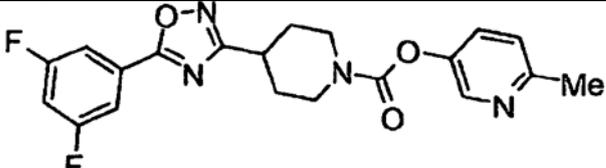
[Tabla 14]

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

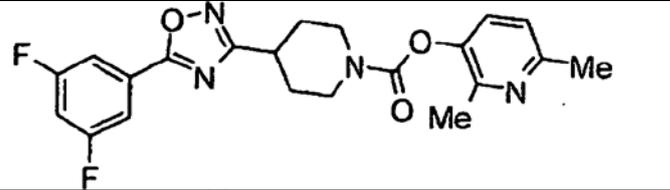
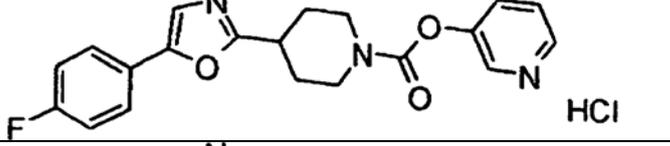
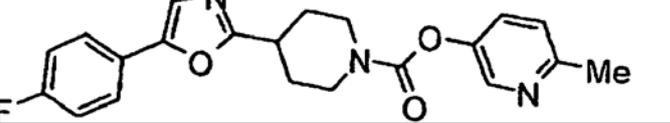
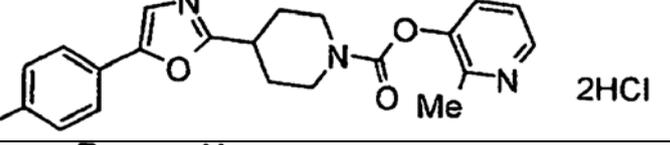
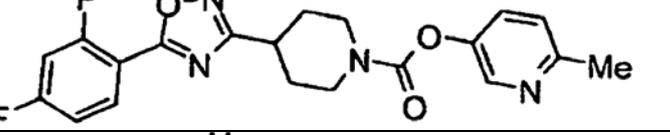
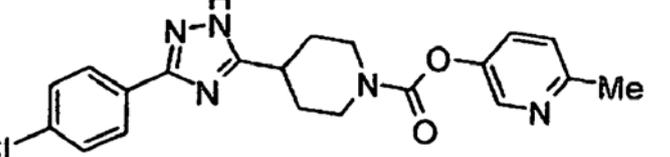
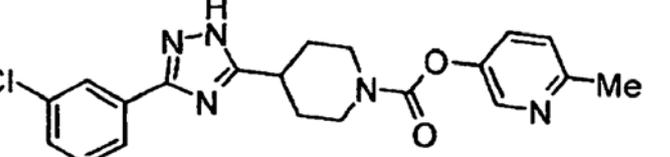
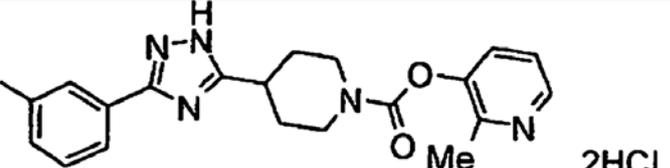
[Tabla 15]

23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

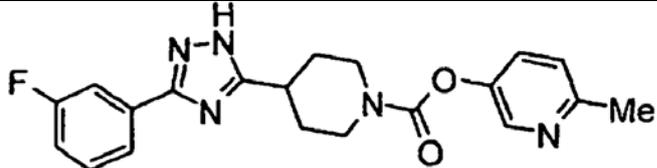
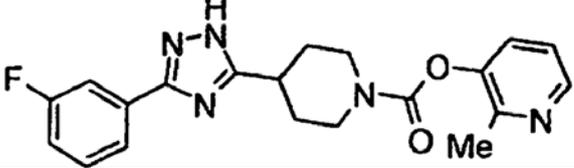
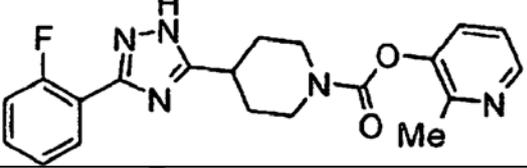
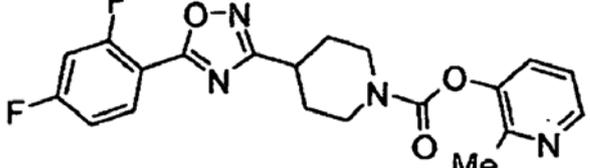
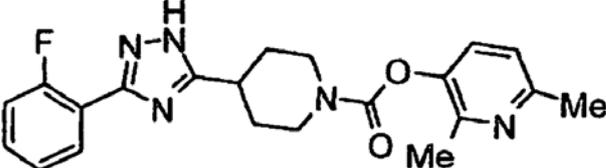
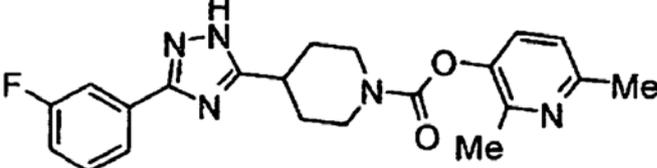
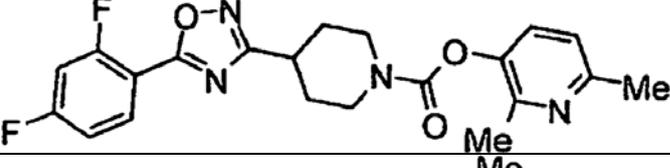
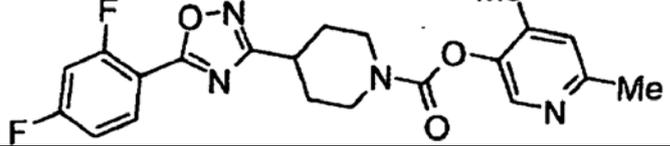
[Tabla 16]

32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

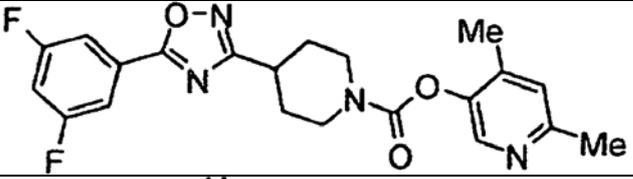
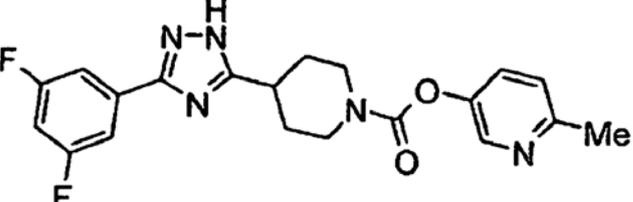
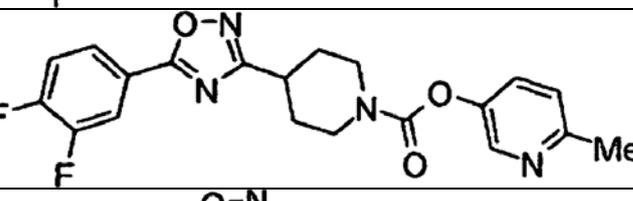
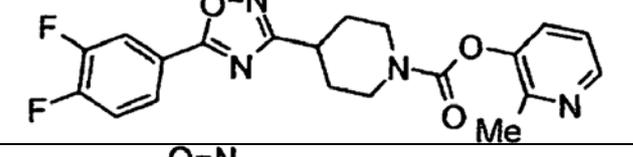
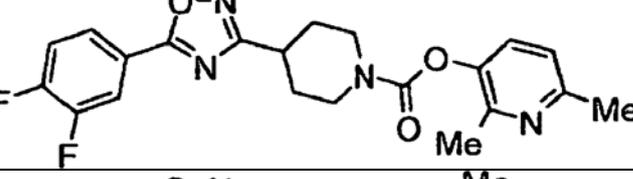
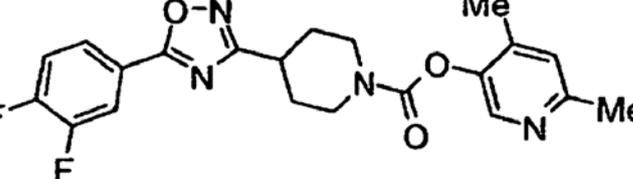
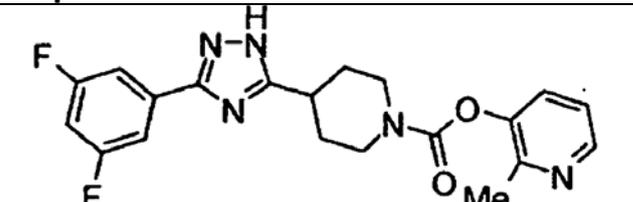
[Tabla 17]

40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

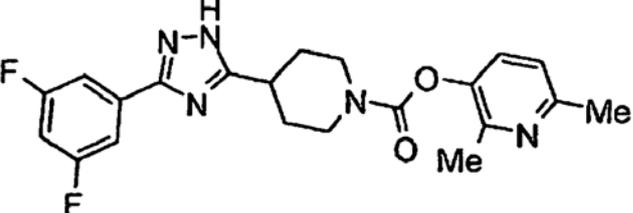
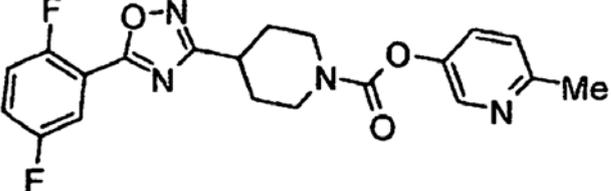
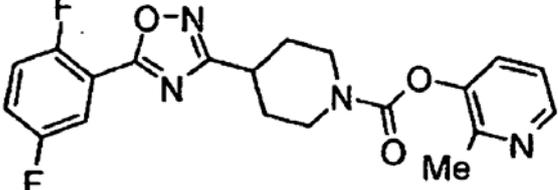
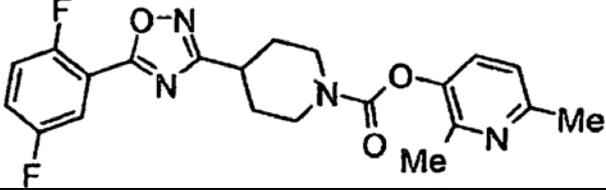
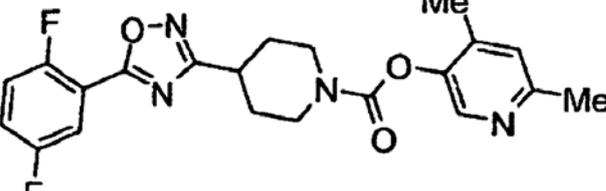
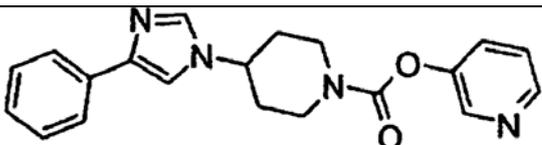
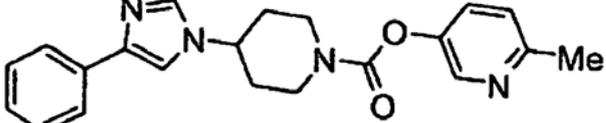
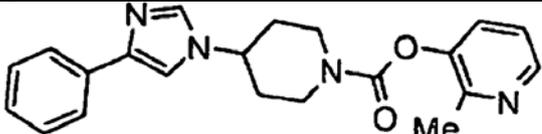
[Tabla 18]

48	
49	
50	 2HCl
51	
52	
53	
54	
55	

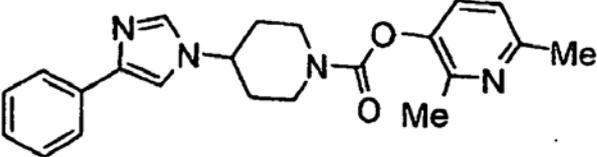
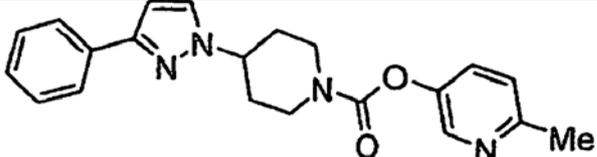
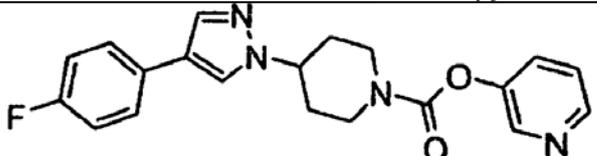
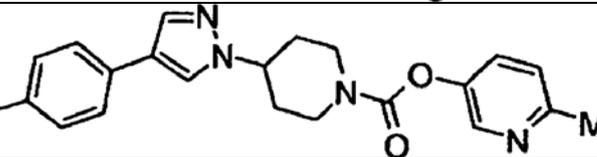
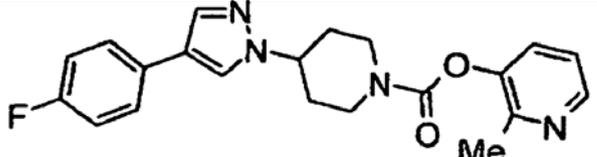
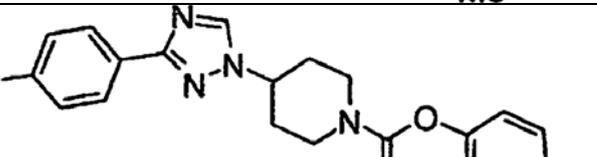
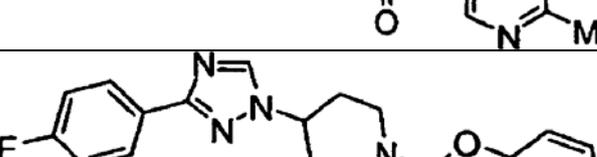
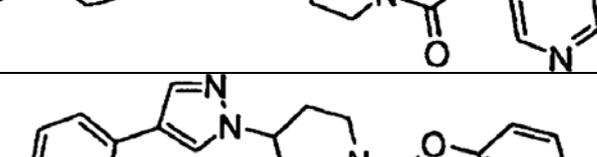
[Tabla 19]

56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

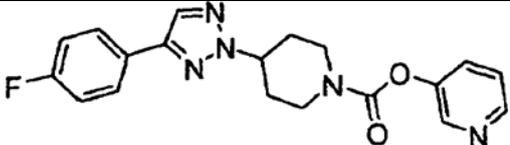
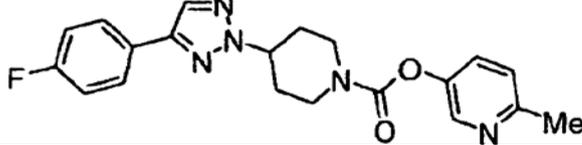
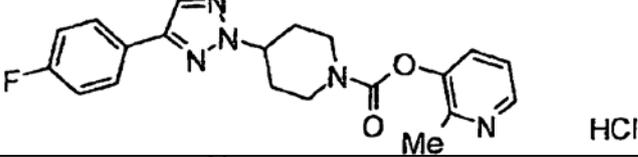
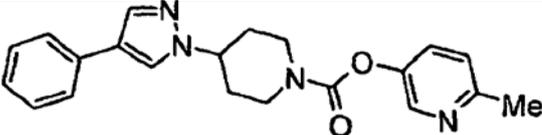
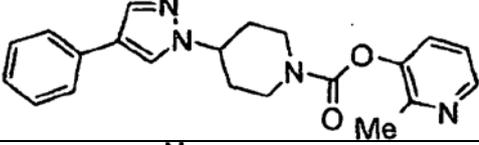
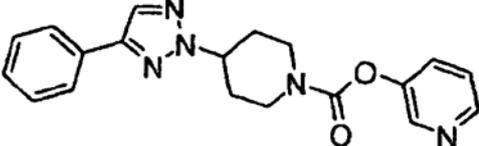
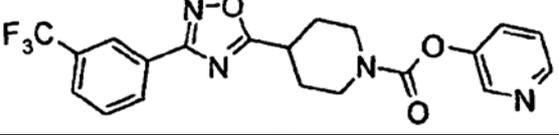
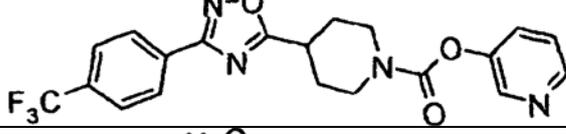
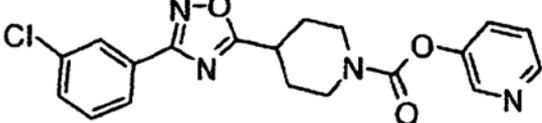
[Tabla 20]

63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

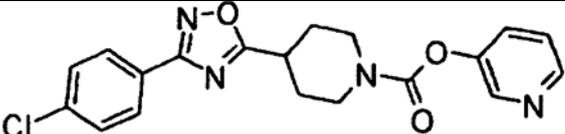
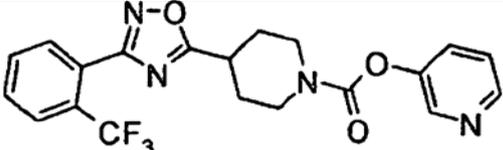
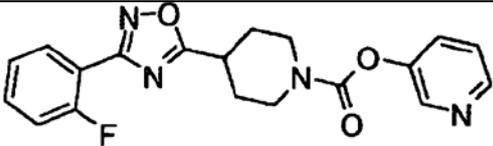
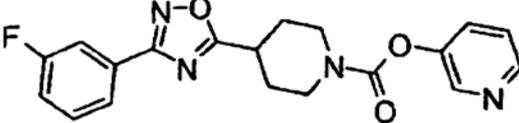
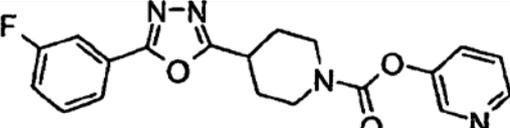
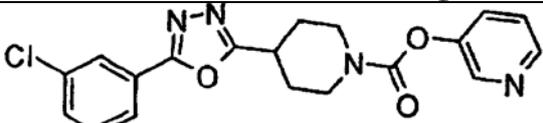
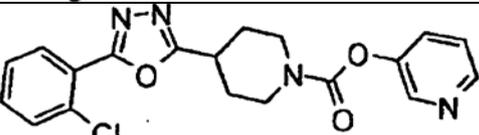
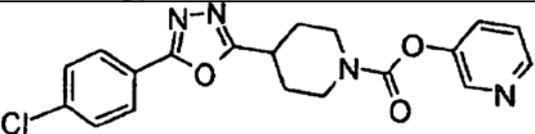
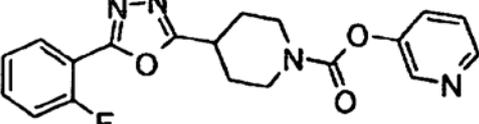
[Tabla 21]

71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

[Tabla 22]

79	
80	
81	 HCl
82	
83	
84	
85	 HCl
86	
87	

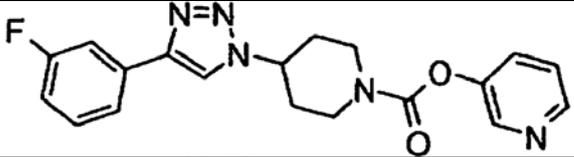
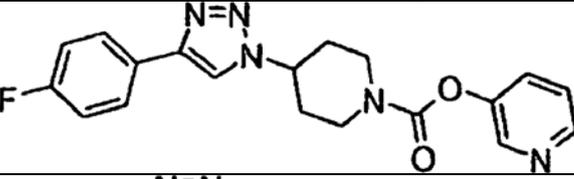
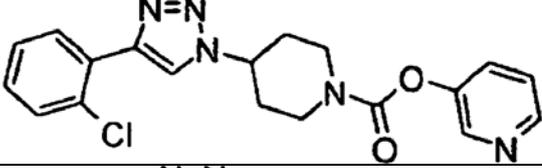
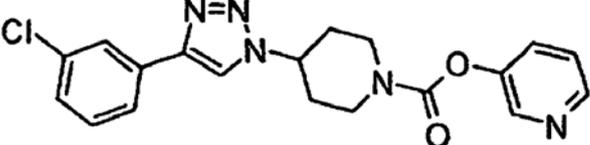
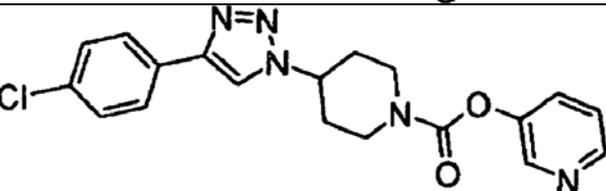
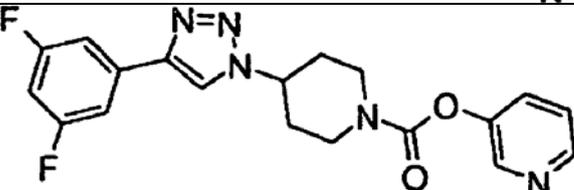
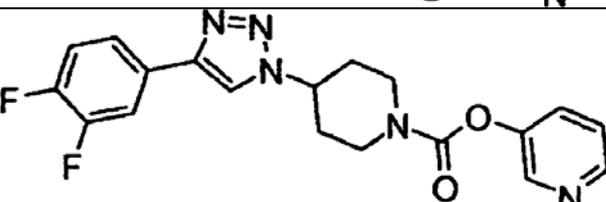
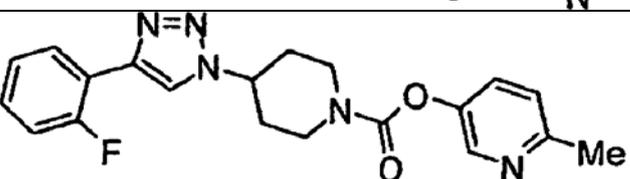
[Tabla 23]

88	
89	 TsOH
90	 TsOH
91	 TsOH
92	 TsOH
93	 TsOH
94	 TsOH
95	 TsOH
96	 TsOH

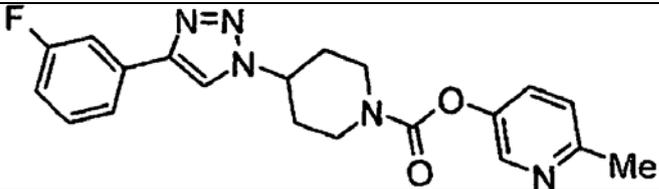
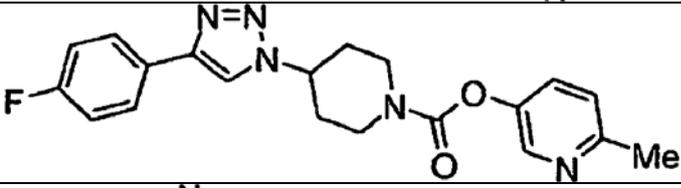
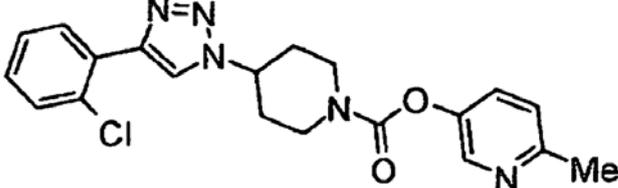
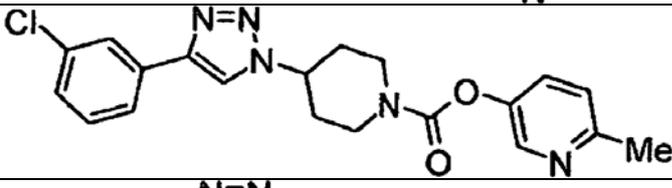
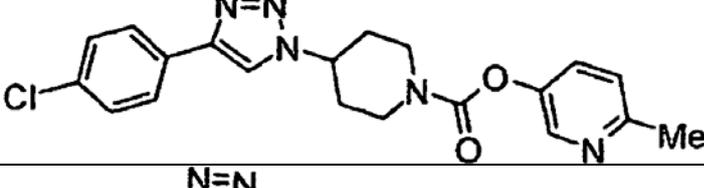
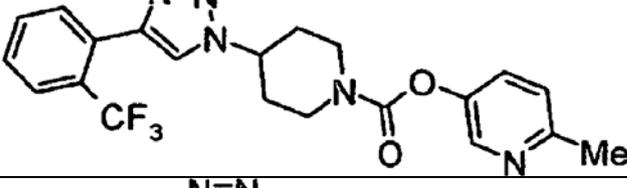
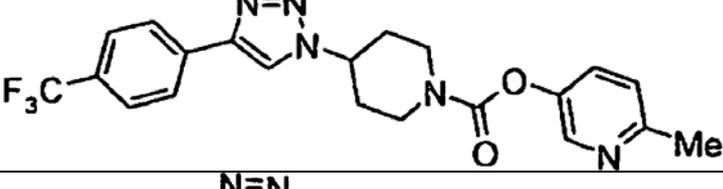
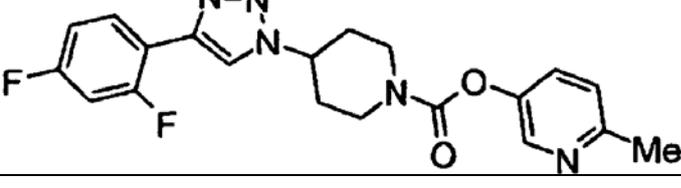
[Tabla 24]

97	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=NC(=O)N=N3C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem> TsOH
98	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=NC(=O)N=N3C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem> TsOH
99	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=NC(=O)N=N3C4=CC=C(C=C4)F</chem> TsOH
100	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=NC(=O)N=N3C4=CC=C(C=C4)F</chem> TsOH
101	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=NC(=O)N=N3C4=CC=C(C=C4)F</chem> TsOH
102	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=NC(=O)N=N3C4=CC=C(C=C4)F</chem> TsOH
103	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=NC(=O)N=N3C4=CC=C(C=C4)F</chem> Me TsOH
104	<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=NC(=O)N=N3C4=CC=C(C=C4)F</chem> TsOH

[Tabla 25]

105	 <chem>Fc1ccc(cc1)/C=N/N2CCN(CC2)C(=O)Oc3ccncc3</chem>
106	 <chem>Fc1ccc(cc1)/C=N/N2CCN(CC2)C(=O)Oc3ccncc3</chem>
107	 <chem>Clc1ccccc1/C=N/N2CCN(CC2)C(=O)Oc3ccncc3</chem>
108	 <chem>Clc1cccc(c1)/C=N/N2CCN(CC2)C(=O)Oc3ccncc3</chem>
109	 <chem>Clc1ccc(cc1)/C=N/N2CCN(CC2)C(=O)Oc3ccncc3</chem>
110	 <chem>Fc1cc(F)ccc1/C=N/N2CCN(CC2)C(=O)Oc3ccncc3</chem>
111	 <chem>Fc1cc(F)ccc1/C=N/N2CCN(CC2)C(=O)Oc3ccncc3</chem>
112	 <chem>Fc1ccccc1/C=N/N2CCN(CC2)C(=O)Oc3cc(C)cn3</chem>

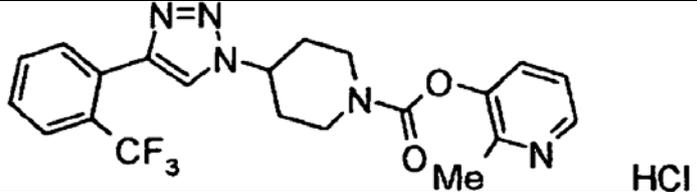
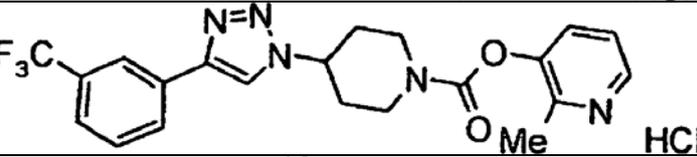
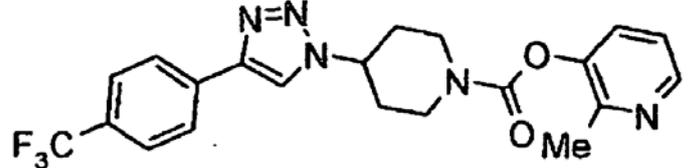
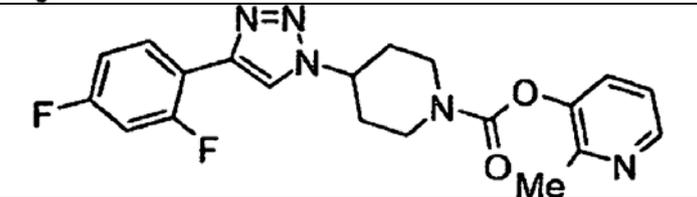
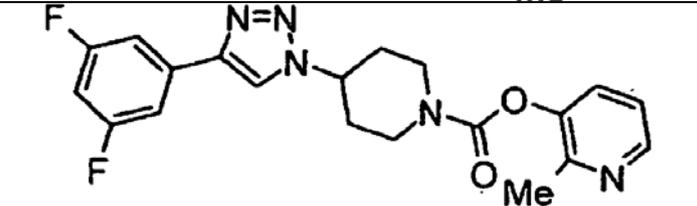
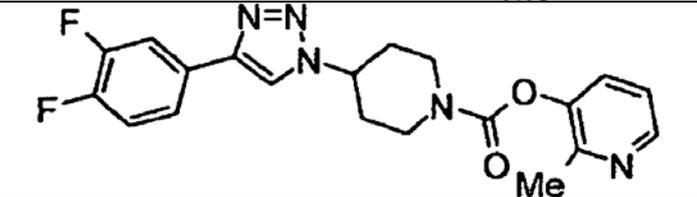
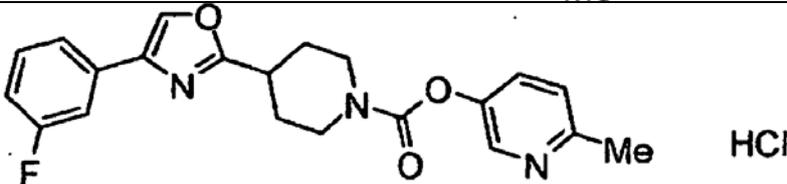
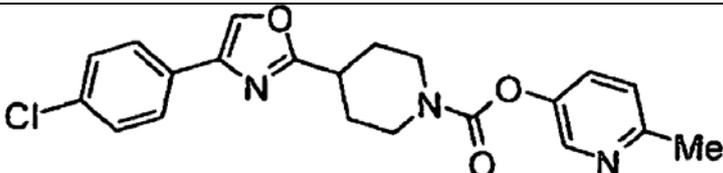
[Tabla 26]

113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

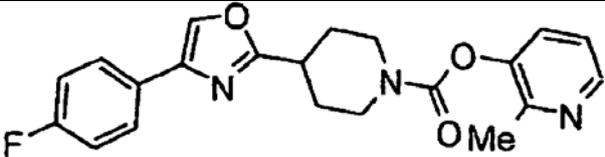
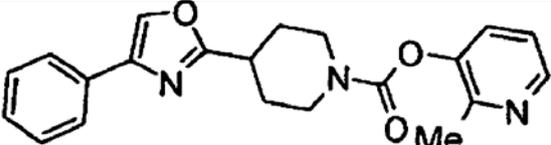
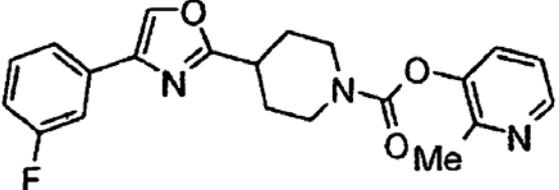
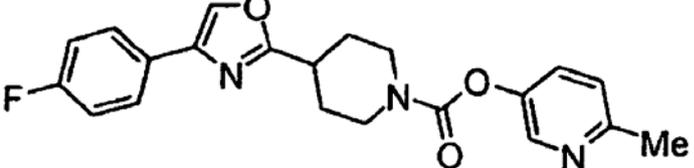
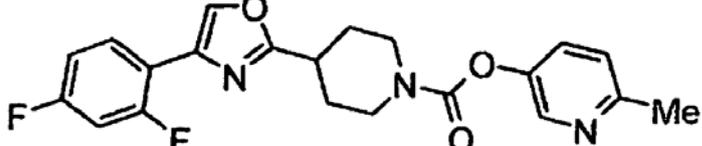
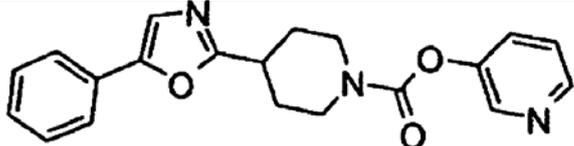
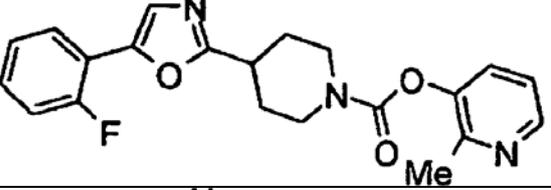
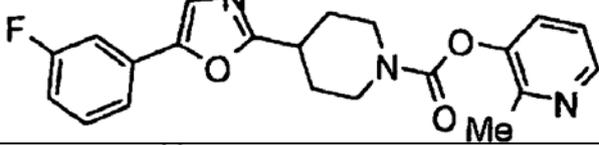
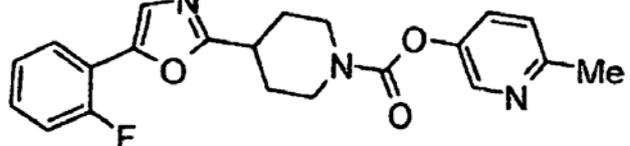
[Tabla 27]

121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

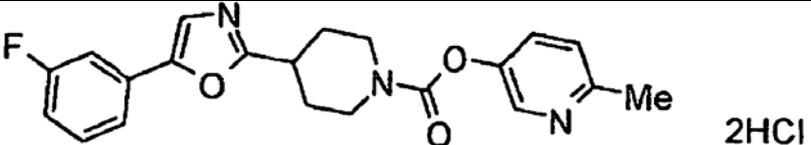
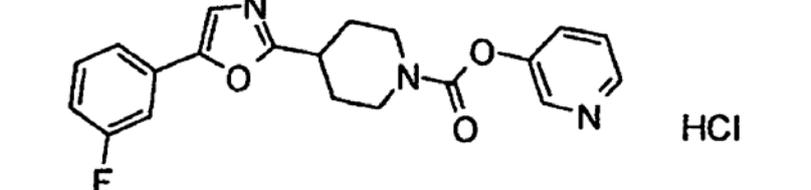
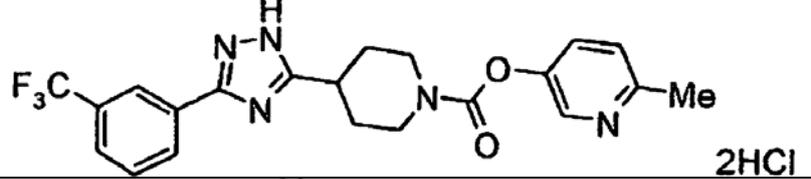
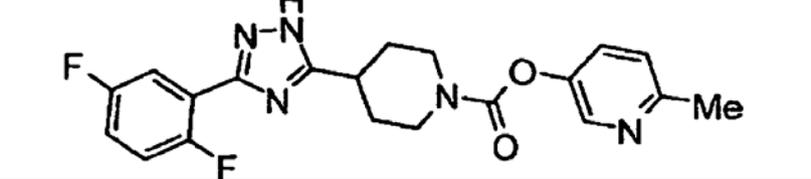
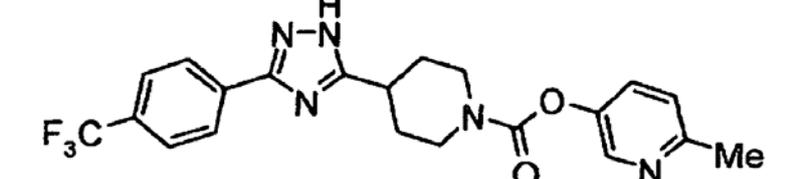
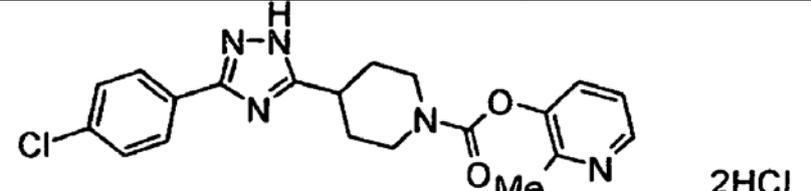
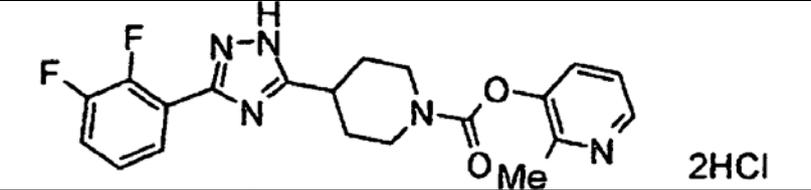
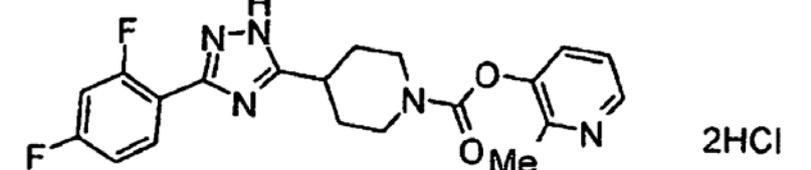
[Tabla 28]

129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

[Tabla 29]

137		2HCl
138		HCl
139		HCl
140		
141		
142		
143		2HCl
144		HCl
145		HCl

[Tabla 30]

146		2HCl
147		HCl
148		2HCl
149		
150		
151		2HCl
152		2HCl
153		2HCl

[Tabla 31]

154	<p>2HCl</p>
155	
156	<p>2HCl</p>
157	<p>2HCl</p>
158	
159	

ES 2 393 245 T3

[Tabla 32]

Ej	Sin	Datos
1	E1	RMN: 1,86 (2H, m), 2,20 (2H, m), 3,17 (1H, t, J = 12,4 Hz), 3,34 (1H, t, J = 12,4 Hz), 3,42 (1H, m), 4,12 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,29 (1H, d, J = 13,6 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,45 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,91 (1H, m), 7,97 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,03 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,70 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,87 (1H, s); FAB+: 366,1 [M+H] <sup>+</sup>
2	E2	RMN: 1,70 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,96 (1H, m), 3,07 (1H, m), 3,23 (1H, m), 4,09 (1H, m), 4,25 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,29 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,41 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 4,8, 8,4 Hz), 7,73 (3H, m), 8,50 (2H, m); ESI+: 349,1 [M+H] <sup>+</sup>
3	E3	RMN: 1,89 (2H, m), 2,20 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,37 (1H, m), 3,47 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,19 (1H, m), 7,42 (3H, m), 7,66 (1H, m), 8,07 (2H, m), 8,44 (2H, m); ESI+: 369,2 [M+H] <sup>+</sup>
4	E4	ESI+: 369 [M+H] <sup>+</sup>
5	E5	ESI+: 351,2 [M+H] <sup>+</sup>
6	E6	ESI+: 350 [M+H] <sup>+</sup>
7	E7	ESI+: 364 [M+H] <sup>+</sup>
8	E8	ESI+: 368 [M+H] <sup>+</sup>
9	E9	RMN: 2,19 (2H, m), 2,39 (2H, m), 3,38 (2H, m), 4,18 (2H, m), 5,24 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 4,8, 9,3 Hz), 7,53-7,61 (3H, m), 7,68 (1H, m), 8,07-8,10 (2H, m), 8,45 (1H, dd, J = 1,3, 4,8 Hz), 8,47 (1H, d, J = 3,7 Hz); ESI+: 351 [M+H] <sup>+</sup>
10	E10	ESI+: 398 [M+H] <sup>+</sup>
11	E1	FAB+: 400,1 [M+H] <sup>+</sup>
12	E1	ESI+: 400,1 [M+H] <sup>+</sup>
13	E1	ESI+: 400,0 [M+H] <sup>+</sup>
14	E1	RMN: 1,80 (2H, m), 2,01 (2H, m), 3,04 (2H, m), 3,25 (1H, m), 4,07 (1H, m), 4,22 (1H, m), 7,15 (0,8H, m), 7,22 (0,2H, m), 7,32 (1,8H, m), 7,39 (0,2H, m), 7,46 (1H, m), 7,52 (0,8H, m), 7,65 (1,4H, m), 7,75 (1,8H, m), 8,44 (2H, m), 11,87 (0,8H, s), 12,05 (0,2H, s); ESI+: 348,40 [M+H] <sup>+</sup>
15	E1	RMN: 1,82 (2H, m), 2,08 (2H, m), 3,13 (2H, m), 3,31 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,22 (1H, m), 7,45 (4H, m), 7,65 (1H, m), 7,99 (2H, d, J = 7,0 Hz), 8,44 (2H, m), 13,83 (1H, s ancho); ESI+: 349,39 [M+H] <sup>+</sup>
16	E1	FAB+: 365 [P4+H] <sup>+</sup>
17	E1	FAB+: 365 [M+H] <sup>+</sup>
18	E1	FAB+: 365 [M+H] <sup>+</sup>
19	E1	ESI+: 365 [M+H] <sup>+</sup>
20	E1	ESI+: 363 [M+H] <sup>+</sup>

[Tabla 33]

21	E1	ESI+: 364 [M+H] <sup>+</sup>
22	E1	ESI+: 379 [M+H] <sup>+</sup>
23	E1	ESI+: 379 [M+H] <sup>+</sup>
24	E1	ESI+: 383 [M+H] <sup>+</sup>
25	E1	ESI+: 383 [M+H] <sup>+</sup>
26	E1	ESI+: 397 [M+H] <sup>+</sup>
27	E1	ESI+: 383 [M+H] <sup>+</sup>
28	E1	ESI+: 383 [M+H] <sup>+</sup>
29	E1	ESI+: 397 [M+H] <sup>+</sup>
30	E1	ESI+: 368 [M+H] <sup>+</sup>
31	E1	RMN: 1,80 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,06-3,34 (3H, m), 4,14 (2H, m), 7,24-7,36 (3H, m), 7,52 (1H, dd, J = 2,7, 8,4 Hz), 8,03 (1H, m), 8,28 (2H, d, J = 2,7 Hz), 13,82 (1H, s ancho); ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
32	E1	ESI+: 396 [M+H] <sup>+</sup>
33	E1	ESI+: 369 [M+H] <sup>+</sup>
34	E1	ESI+: 383 [M+H] <sup>+</sup>
35	E1	ESI+: 383 [M+H] <sup>+</sup>
36	E1	ESI+: 397 [M+H] <sup>+</sup>
37	E1	ESI+: 397 [M+H] <sup>+</sup>
38	E1	FAB+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
39	E1	ESI+: 401 [M+H] <sup>+</sup>
40	E1	ESI+: 415 [M+H] <sup>+</sup>
41	E1	ESI+: 368 [M+H] <sup>+</sup>
42	E1	RMN: 1,80 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,10-3,44 (3H, m), 4,08 (2H, m),

ES 2 393 245 T3

		7,28-7,35 (3H, m), 7,53 (1H, dd, J = 2,8, 8,4 Hz), 7,57 [M+H] <sup>+</sup> 7,73-7,78 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 2,8 Hz); ESI <sup>+</sup> : 382 [M+H] <sup>+</sup>
43	E1	RMN: 1,85 (2H, m), 2,17 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,20-3,43 (3H, m), 4,10 (2H, m), 7,33 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,76 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J = 5,7, 8,3 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 1,0,8,3 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 1,0, 5,7 Hz); ESI <sup>+</sup> : 382 [M+H] <sup>+</sup>
44	E1	FAB <sup>+</sup> : 401 [M+H] <sup>+</sup>
45	E1	ESI <sup>+</sup> : 398,2 [M+H] <sup>+</sup>
46	E1	ESI <sup>+</sup> : 398,2 [M+H] <sup>+</sup>
47	E1	ESI <sup>+</sup> : 398,2 [M+H] <sup>+</sup>
48	E1	ESI <sup>+</sup> : 382,2 [M+H] <sup>+</sup>

[Tabla 34]

49	E1	ESI <sup>+</sup> : 382,2 [M+H] <sup>+</sup>
50	E1	RMN: 1,85 (2H, m), 2,13 (2H, m), 2,62 (3H, s), 3,21 (2H, m), 3,35 (1H, t, J = 11,4 Hz), 4,06 (1H, t, J = 13,0 Hz), 4,26 (1H, d, J = 13,3 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,52 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,00 (1H, dt, J = 1,9, 7,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,63 (1H, dd, J = 1,4, 5,6 Hz); FAB <sup>+</sup> : 382,1 [M+H] <sup>+</sup>
51	E1	ESI <sup>+</sup> : 401 [M+H] <sup>+</sup>
52	E1	FAB <sup>+</sup> : 396,1 [M+H] <sup>+</sup>
53	E1	ESI <sup>+</sup> : 396,2 [M+H] <sup>+</sup>
54	E1	ESI <sup>+</sup> : 415 [M+H] <sup>+</sup>
55	E1	ESI <sup>+</sup> : 415 [M+H] <sup>+</sup>
56	E1	FAB <sup>+</sup> : 415 [M+H] <sup>+</sup>
57	E1	FAB <sup>+</sup> : 400,1 [M+H] <sup>+</sup>
58	E1	FAB <sup>+</sup> : 401 [M+H] <sup>+</sup>
59	E1	FAB <sup>+</sup> : 401 [M+H] <sup>+</sup>
60	E1	RMN: 1,80 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,08-3,42 (3H, m), 3,04-4,34 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,68-7,78 (1H, m), 7,96-8,04 (1H, m), 8,12-8,21 (1H, m); FAB <sup>+</sup> : 415 [M+H] <sup>+</sup>
61	E1	FAB <sup>+</sup> : 415 [M+H] <sup>+</sup>
62	E1	FAB <sup>+</sup> : 400,1 [M+H] <sup>+</sup>
63	E1	FAB <sup>+</sup> : 414,1 [M+H] <sup>+</sup>
64	E1	ESI <sup>+</sup> : 401 [M+H] <sup>+</sup>
65	E1	ESI <sup>+</sup> : 401 [M+H] <sup>+</sup>
66	E1	ESI <sup>+</sup> : 415 [M+H] <sup>+</sup>
67	E1	ESI <sup>+</sup> : 415 [M+H] <sup>+</sup>
68	E1	ESI <sup>+</sup> : 348,3 [M+H] <sup>+</sup>
69	E1	RMN: 2,00 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,05 (1H, m), 3,21 (1H, m), 4,16 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,37 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 2,9, 8,4 Hz), 7,76 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,96 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 2,8 Hz); ESI <sup>+</sup> : 363,3 [M+H] <sup>+</sup>
70	E1	ESI <sup>+</sup> : 363,3 [M+H] <sup>+</sup>
71	E1	ESI <sup>+</sup> : 377,3 [M+H] <sup>+</sup>

5

[Tabla 35]

72	E1	RMN: 1,89-2,20 (4H, m), 2,47 (3H, s), 3,02-3,35 (2H, m), 4,03-4,38 (2H, m), 4,45-4,57 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,23-7,33 (2H, m), 7,35-7,43 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 2,8, 8,4 Hz), 7,75-7,83 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,8 Hz); ESI <sup>+</sup> : 363 [M+H] <sup>+</sup>
73	E1	RMN: 1,87-2,22 (4H, m), 3,05-3,35 (2H, m), 4,03-4,36 (2H, m), 4,40-4,54 (1H, m), 7,13-7,25 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 4,3, 8,3 Hz), 7,56-7,69 (3H, m), 7,90 (1H, m), 8,29 (1H, s ancho), 8,43-8,47 (2H, m); FAB <sup>+</sup> : 367 [M+H] <sup>+</sup>
74	E1	ESI <sup>+</sup> : 381 [M+H] <sup>+</sup>
75	E1	ESI <sup>+</sup> : 381 [M+H] <sup>+</sup>
76	E1	RMN: 1,88-2,27 (4H, m), 2,47 (3H, s), 3,05-3,35 (2H, m), 4,06-4,40 (2H, m), 4,56-4,70 (1H, m), 7,25-7,34 (3H, m), 7,53 (1H, dd, J = 2,8, 8,4 Hz), 8,00-8,07 (2H, m), 8,30 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,68 (1H, s); ESI <sup>+</sup> : 382 [M+H] <sup>+</sup>
77	E1	ESI <sup>+</sup> : 368 [M+H] <sup>+</sup>
78	E1	ESI <sup>+</sup> : 349,2 [M+H] <sup>+</sup>
79	E1	RMN: 2,10 (2H, m), 2,25 (2H, m), 3,23 (1H, m), 3,36 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,88 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 4,9,8,2 Hz), 7,67 (1H, m), 7,90 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,45 (2H, m); ESI <sup>+</sup> : 367,38 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 393 245 T3

80	E1	ESI+: 382,2 [M+H] <sup>+</sup>
81	E1	ESI+: 382,2 [M+H] <sup>+</sup>
82	E1	ESI+: 363,2 [M+H] <sup>+</sup>
83	E1	ESI+: 363,2 [M+H] <sup>+</sup>
84	E1	ESI+: 350,2 [M+H] <sup>+</sup>
85	E3	ESI+: 419 [M+H] <sup>+</sup>
86	E3	ESI+: 419 [M+H] <sup>+</sup>
87	E3	ESI+: 385 [M+H] <sup>+</sup>
88	E3	ESI+: 385 [M+H] <sup>+</sup>
89	E3	ESI+: 419 [M+H] <sup>+</sup>
90	E3	ESI+: 369 [M+H] <sup>+</sup>
91	E3	ESI+: 369 [M+H] <sup>+</sup>
92	E4	ESI+: 369,2 [M+H] <sup>+</sup>
93	E4	ESI+: 385,2 [M+H] <sup>+</sup>
94	E4	ESI+: 385,2 [M+H] <sup>+</sup>
95	E4	385,2 [M+H] <sup>+</sup>

[Tabla 36]

96	E4	ESI+: 369,2 [M+H] <sup>+</sup>
97	E4	RMN: 1,78-2,03 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,13-3,50 (3H, m), 3,95-4,30 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,4, 5,0 Hz), 7,94-8,00 (3H, m), 8,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 5,2, 1,4 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,6 Hz); ESI+: 419,2 [M+H] <sup>+</sup>
98	E4	ESI+: 418 [M+H] <sup>+</sup>
99	E4	ESI+: 387,2 [M+H] <sup>+</sup>
100	E4	ESI+: 387,2 [M+H] <sup>+</sup>
101	E4	ESI+: 387,2 [M+H] <sup>+</sup>
102	E4	RMN: 1,75-2,00 (2H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,15-3,50 (3H, m), 3,95-4,17 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,67-7,76 (2H, m), 7,88-7,92 (1H, m), 8,02-8,10 (2H, m), 8,60-8,61 (1H, m), 8,71 (1H, d, J = 2,4 Hz); ESI+: 387,2 [M+H] <sup>+</sup>
103	E4	ESI+: 401 [M+H] <sup>+</sup>
104	E6	ESI+: 368 [M+H] <sup>+</sup>
105	E6	ESI+: 368 [M+H] <sup>+</sup>
106	E6	ESI+: 368 [M+H] <sup>+</sup>
107	E6	ESI+: 384,386 [M+H] <sup>+</sup>
108	E6	RMN: 2,07 (2H, m), 2,25 (2H, m), 3,26 (2H, m), 4,22 (2H, m), 4,90 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,46-7,52 (2H, m), 7,67 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,91 (1H, m), 8,45-8,47 (2H, m), 8,85 (1H, s); ESI+: 384, 386 [M+H] <sup>+</sup>
109	E6	ESI+: 384,386 [M+H] <sup>+</sup>
110	E6	ESI+: 386 [M+H] <sup>+</sup>
111	E6	ESI+: 386 [M+H] <sup>+</sup>
112	E6	ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
113	E6	ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
114	E6	ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
115	E6	ESI+: 398 [M+H] <sup>+</sup>
116	E6	ESI+: 398 [M+H] <sup>+</sup>
117	E6	ESI+: 398 [M+H] <sup>+</sup>
118	E6	FAB+: 432 [M+H] <sup>+</sup>
119	E6	ESI+: 432 [M+H] <sup>+</sup>
120	E6	ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
121	E6	ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
122	E6	ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>

5

[Tabla 37]

123	E6	FAB+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
124	E6	FAB+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
125	E6	FAB+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
126	E6	ESI+: 398 [M+H] <sup>+</sup>
127	E6	FAB+: 398 [M+H] <sup>+</sup>
128	E6	FAB+: 398 [M+H] <sup>+</sup>

ES 2 393 245 T3

129	E6	ESI+: 432 [M+H] <sup>+</sup>
130	E6	FAB+: 432 [M+H] <sup>+</sup>
131	E6	ESI+: 432 [M+H] <sup>+</sup>
132	E6	FAB+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
133	E6	FAB+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
134	E6	ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
135	E7	ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
136	E7	RMN: 1,77 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,10-3,35 (3H, m), 4,09 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48-7,53 (3H, m), 7,79 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,60 (1H, s); ESI+: 398 [M+H] <sup>+</sup>
137	E7	ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
138	E7	ESI+: 364 [M+H] <sup>+</sup>
139	E7	ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
140	E7	RMN: 1,79 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,10-3,30 (3H, m), 4,00-4,19 (2H, m), 7,24-7,29 (3H, m), 7,51 (1H, dd, J = 2,7, 8,5 Hz), 7,81 (2H, m), 8,28 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,53 (1H, s); ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
141	E7	ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
142	E8	ESI+: 350 [M+H] <sup>+</sup>
143	E8	ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
144	E8	RMN: 1,84 (2H, m), 2,17 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,18-3,30 (2H, m), 3,38 (1H, m), 4,01 (1H, m), 4,21 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,58 (3H, m), 7,71 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 5,4, 8,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 1,4, 5,4 Hz); ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
145	E8	ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
146	E8	ESI+: 382 [M+H] <sup>+</sup>
147	E8	ESI+: 368 [M+H] <sup>+</sup>
148	E10	ESI+: 431,9 [M+H] <sup>+</sup>
149	E10	ESI+: 399,9 [M+H] <sup>+</sup>
150	E10	ESI+: 431,9 [M+H] <sup>+</sup>

[Tabla 38]

151	E10	ESI+: 398 [M+H] <sup>+</sup>
152	E10	ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
153	E10	ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
154	E10	ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
155	E10	ESI+: 400 [M+H] <sup>+</sup>
156	E10	ESI+: 432 [M+H] <sup>+</sup>
157	E10	ESI+: 432 [M+H] <sup>+</sup>
158	E10	ESI+: 399,9 [M+H] <sup>+</sup>
159	E3	ESI+: 351,2 [M+H] <sup>+</sup>

5 **Aplicabilidad industrial**

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad inhibitoria de la FAAH y puede ser utilizado como agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la FAAH, en particular el dolor neuropático.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en:

- 5 4-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo,  
 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo,  
 4-[5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo,  
 4-[5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidino-1-carboxilato de 2,6-dimetilpiridin-3-ilo,  
 4-[3-(2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo,  
 10 4-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo,  
 4-[5-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo y  
 4-[4-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2. Una composición farmacéutica que incluye el compuesto descrito en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. Uso del compuesto descrito en la reivindicación 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor neuropático.

20 4. El compuesto descrito en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para el tratamiento del dolor neuropático.

25 5. El compuesto según la reivindicación 1, que es 4-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según la reivindicación 1, que es 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 7. El compuesto según la reivindicación 1, que es 4-[5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto según la reivindicación 1, que es 4-[5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piperidino-1-carboxilato de 2,6-dimetilpiridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 9. El compuesto según la reivindicación 1, que es 4-[3-(2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 10. El compuesto según la reivindicación 1, que es 4-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto según la reivindicación 1, que es 4-[5-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 2-metilpiridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 12. El compuesto según la reivindicación 1, que es 4-[4-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]piperidino-1-carboxilato de 6-metilpiridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.