



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: 2 523 459

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(12)

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 15.02.2006 E 06710393 (7)
Fecha y número de publicación de la concesión europea: 20.08.2014 EP 1856114

(54) Título: Derivados de benzisoxazol

(30) Prioridad:

25.02.2005 US 656653 P 09.09.2005 US 715977 P

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: **26.11.2014** 

(73) Titular/es:

RAQUALIA PHARMA INC (100.0%) 8F Daiwa Meieki Bldg., 1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku NagoyaAichi 450-0003, JP

(72) Inventor/es:

NOGUCHI, HIROHIDE; SAKURADA, ISAO; UCHIDA, CHIKARA y WAIZUMI, NOBUAKI

(74) Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás** 

# **DESCRIPCIÓN**

#### Derivados de benzisoxazol

20

- La presente invención se refiere a derivados de benzisoxazol. Estos compuestos tienen una actividad agonista del receptor 5-HT<sub>4</sub> selectiva. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, procedimiento de tratamiento y uso, que comprende los derivados anteriores para el tratamiento de afecciones de enfermedad mediadas por la actividad del receptor 5-HT<sub>4</sub>; en particular la actividad agonista del receptor 5-HT<sub>4</sub>.
- En general, se ha descubierto que los agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, vómito, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes, y síndrome de apnea (Sea TiPs, 1992, 13, 141; Ford A. P. D. W. et al., Med. Res. Rev., 1993, 13, 633; Gullikson G. W. et al., Drug Dev. Res., 1992, 26, 405; Richard M. Eglen et al, TiPS, 1995, 16, 391; Bockaert J. Et al., CNS Drugs, 1, 6; Romanelli M. N. et al., Arzheim Forsch./Drug Res., 1993, 43, 913; Kaumann A. et al., Naunyn-Schmiedeberg's, 1991, 344, 150; y Romanelli M. N. et al., Arzheim Forsch./Drug Res., 1993, 43, 913).
  - No existen técnicas anteriores que describan los compuestos con la estructura química similar y la actividad agonista del receptor 5-HT<sub>4</sub>.
- Después, se divulgan compuestos de benzisoxazol con la estructura química similar en el documento WO93/04063.

  En especial, como ejemplo 37 se divulga un compuesto representado por la siguiente fórmula. Sin embargo, los compuestos son inhibidores de la acetilcolina esterasa (AChE).

También se han descrito en el documento US 5.280.030 compuestos de fórmula:

- en la que X puede ser un átomo de oxígeno. Sin embargo, estos compuestos interaccionan con los receptores tanto de tipo 5-HT<sub>3</sub> como de tipo 5-HT<sub>4</sub> y se comportan como agonistas, agonistas parciales o antagonistas de dichos receptores. Por lo tanto, no son agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> selectivos.
- Existe la necesidad de proporcionar nuevos agonistas de 5-HT<sub>4</sub> que puedan ser buenos fármacos. En particular, los compuestos preferentes se deben unir de forma potente al receptor 5-HT<sub>4</sub> a la vez que muestran poca afinidad por otros receptores y muestran una actividad funcional como agonistas. Deben absorberse bien desde el tubo gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando se dirigen frente a receptores en el sistema nervioso central, deben cruzar la barrera hematoencefálica libremente y cuando se dirigen selectivamente frente a receptores en sistema nervioso periférico no deben cruzar la barrera hematoencefálica. No deben ser tóxicos y deben demostrar pocos efectos secundarios. Además, el candidato a fármaco ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulada.

# Sumario de la invención

En la presente invención, ahora se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de 4-alcoxi-1,2-benzisoxazol de la presente invención tienen una actividad agonista de 5-HT<sub>4</sub> selectiva, y por tanto, son útiles para el tratamiento de afecciones de enfermedad mediadas por la actividad de 5-HT<sub>4</sub> tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal; trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, vómito, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea (en especial provocado por una administración de opioides).

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):

$$\begin{array}{c|c}
O-N \\
B \\
N \\
M \\
M
\end{array}$$
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

- A es -C(R²)(R³)-, o cicloalquileno C₃-C₆; estando dicho cicloalquileno C₃-C₆ no sustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄; en la que R² y R³ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁-C₄, en la que
  - $R^2$  y  $R^3$  están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_1$ - $C_4$ , en la que dicho alquilo  $C_1$ - $C_4$  está no sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ; o
  - $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros; en la que dicho anillo está no sustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo  $C_1$ - $C_4$  y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ;

B es -O- o -N(H)-;

10

20

40

45

55

- 15 R<sup>1</sup> es carboxi, tetrazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo o hidroxi;
  - $R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ , heterociclilo y - $CH_2$ - $R^5$ ; en la que dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  está no sustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ; en la que
    - R<sup>5</sup> está seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, isopropilo y cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>,
    - en la que dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  está no sustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, alcoxi  $C_1$ - $C_4$  e hidroxi-alquilo  $C_1$ - $C_4$ ;

m es 1 o 2; y

n es 1 o 2.

- La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor 5-HT<sub>4</sub>; en particular, la actividad agonista de 5-HT<sub>4</sub>.
- La presente invención también proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor 5-HT<sub>4</sub>; en particular, la actividad agonista de 5-HT<sub>4</sub>.
- La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicho compuesto.
  - Además, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor 5-HT<sub>4</sub>, en un sujeto mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento.
  - Los ejemplos de afecciones mediadas por la actividad del receptor 5-HT<sub>4</sub> incluyen, pero no se limitan a, enfermedad por reflujo gastroesofágica, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, vómito, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea.
- 50 Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, distribución, buena solubilidad, menos afinidad de unión a proteínas, menos interacción fármaco-fármaco, y buena estabilidad metabólica.

# Descripción detallada de la invención

En los compuestos de la presente invención:

en los que A es cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, este cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> representa un grupo hidrocarburo divalente cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono derivados de la retirada de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de

carbono diferentes en el anillo, este cicloalquileno  $C_3$ - $C_6$  puede ser ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno. De estos, son preferentes ciclopentileno y ciclohexileno; es más preferente ciclohexileno.

- En los que  $R^2$  o  $R^3$ , o el sustituyente de cicloalquileno  $C_3$ - $C_6$  o el sustituyente de un anillo de 3-6 miembros es alquilo  $C_1$ - $C_4$ , este alquilo  $C_1$ - $C_4$  puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo. De éstos, son preferentes metilo y etilo; y es más preferente metilo.
- En los que el sustituyente de R², el sustituyente de R³, el sustituyente de R⁴, el sustituyente de R⁵, el sustituyente de cicloalquileno C₃-C₆ o el sustituyente de un anillo de 3-6 miembros es alcoxi C₁-C₄, este alcoxi C₁-C₄ representa el átomo de oxígeno sustituido con dicho alquilo C₁-C₄ como se define anteriormente, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butoxi, isobutiloxi, sec-butiloxi y *terc*-butiloxi. De estos, es preferente alquiloxi C₁-C₂; metoxi es más preferente.
- En los que R² o R³, o el sustituyente de R², el sustituyente de R³, el sustituyente de cicloalquileno C₃-C₆ o el sustituyente de un anillo de 3-6 miembros es halógeno, este halógeno puede ser flúor, cloro, bromo o yodo. De estos, son preferentes flúor y cloro.
- En los que R² y R³, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros, este anillo de 3-6 miembros representa un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S. Los ejemplos de dicho anillo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, y tetrahidropiranilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y tetrahidropiranilo, y lo más preferentemente ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo.
  - En los que  $R^4$  es cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ , este cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  puede ser ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. De estos, son preferentes ciclopentilo y ciclohexilo.
- En los que R<sup>4</sup> es grupo heterociclilo, este representa un anillo de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, oxiranilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo. De estos, son preferentes tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo y tetrahidropiranilo. De estos, es más preferente tetrahidropiranilo.
- En los que el sustituyente de R<sup>5</sup> es hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, el resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> del hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es como se define anteriormente.
- El término **"tratar"** y **"tratamiento"**, como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, incluyendo invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección para el que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección.
  - Como se usa en el presente documento, el artículo "uno" o "una" se refiere a la forma tanto singular como plural del objeto al que se refiere a menos que se indique de otro modo.
- Los compuestos preferentes de la invención son los compuestos de fórmula (I), como se establece anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
  - (A) A es  $-C(R^2)(R^3)$ -, o cicloalquileno  $C_3-C_6$ ; dichos  $R^2$  y  $R^3$  están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ; o  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros; B es -O- o -N(H)-;  $R^1$  es carboxi o hidroxi;  $R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ , heterociclilo y  $-CH_2-R^5$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en trifluorometilo, isopropilo y cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, alcoxi  $C_1$ - $C_4$  e hidroxi-alquilo  $C_1$ - $C_4$ ; m es 1 o 2; y n es 1;

(B) A es 
$$-C(R^2)(R^3)$$
-, o

50

55

60

5

dichos  $R^2$  y  $R^3$  están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$ ; o  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros; B es -O- o -N(H)-;  $R^1$  es carboxi o hidroxi;  $R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ , heterociclilo y -CH<sub>2</sub>- $R^5$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ;  $R^5$  está seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, isopropilo

y cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, alcoxi  $C_1$ - $C_4$  e hidroxi-alquilo  $C_1$ - $C_4$ ; m es 1 o 2; y n es 1;

5 (C) A es -C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)-, o

10

20

35

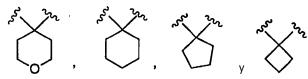
40

45

50

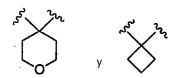
dichos  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros; B es -O- o -N(H)-;  $R^1$  es carboxi o hidroxi;  $R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ , heterociclilo y -CH<sub>2</sub>- $R^5$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ;  $R^5$  está seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, isopropilo y cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, alcoxi  $C_1$ - $C_4$  e hidroxi-alquilo  $C_1$ - $C_4$ ; m es 1 o 2; y n es 1;

(D) A es -C(R²)(R³)-; R² y R³ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en fluoro, metilo, y etilo; o R² y R³, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en



B es -O- o -N(H)-;  $R^1$  es carboxi;  $R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ , heterociclilo y -  $CH_2$ - $R^5$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ;  $R^5$  está seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, isopropilo y cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, alcoxi  $C_1$ - $C_4$  e hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ ; m es 1; y n es 1;

25 (E) A es -C(R²)(R³)-; R² y R³ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en fluoro y metilo; o R² y R³, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en



B es -O- o -N(H)-; R¹ es carboxi; R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en  $C_4$ - $C_6$  cicloalquilo, heterociclilo y -  $CH_2$ - $R^5$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ;  $R^5$  está seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, isopropilo y cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, alcoxi  $C_1$ - $C_4$  e hidroxialquilo  $C_1$ - $C_4$ ; m es 1; y n es 1.

Los compuestos preferentes de la invención son los compuestos de fórmula (I), como se establece anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(a) A es - $C(R^2)(R^3)$ -;

(b)  $R^2$  y  $R^3$  están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_4$ ; o  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros; estando dicho anillo no sustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo  $C_1$ - $C_4$  y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ;

(c)  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros; estando dicho anillo no sustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo  $C_1$ - $C_4$  y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ;

(d) R<sup>2</sup> v R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros;

(e) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;

- (f) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 6 miembros;
- (g) R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman



5

15

20

- (h) B es -O-;
- (i) R<sup>1</sup> es carboxi o hidroxi;
- 10 (j) R<sup>1</sup> es carboxi;
  - (k)  $R^4$  está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ , heterociclilo y - $CH_2$ - $R^5$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ;
  - (I) R<sup>4</sup> es un grupo seleccionado del grupo que consiste en trifluoroetilo, isobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, (1-hidroxiciclopentil)metilo, 2-hidroxiciclopentilo, 2-metoxiciclopentilo, 2-oxociclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 2-hidroxiciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 4-(hidroximetil)ciclohexilo, [1-(hidroximetil)ciclopentil]metilo;
    - (m)  $R^5$  está seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, isopropilo y cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, alcoxi  $C_1$ - $C_4$  e hidroxi-alquilo  $C_1$ - $C_4$ ;
- 25 (n) R<sup>5</sup> está seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-hidroxiciclopentilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo y 1-(hidroximetil)ciclopentilo;
  - (o) R<sup>5</sup> está seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, isopropilo y ciclobutilo.
- 30 De estas clases de compuestos, también es preferente cualquier combinación entre (a) a (I).
  - Un modo de realización de la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;
- 35 ácido 1-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico;
  - ácido 2,2-dimetil-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]propanoico;
  - ácido trans-4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxílico
  - ácido 4-{2-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;
  - ácido 2,2-difluoro-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]propanoico;
- 45 ácido 4-{[4-(2-{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}etil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;
- ácido 4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico; 50
- ácido 1-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxílico;
  - ácido 4-[2-(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;
- $55 \qquad \text{\'acido } \textit{trans} 4 [(4 \{[(4 isobutoxi 1, 2 benzisoxazol 3 il)oxi] metil}) piperidin 1 il) metil] ciclohexanocarbox\'ilico;$ 
  - ácido 4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)amino]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;
- ácido  $4-\{[4-(\{[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi\}metil)piperidin-1-il]metil\}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico; 60$
- ácido 3-[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico; y

# ES 2 523 459 T3

ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]amino}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un modo de realización de la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-10 carboxílico;

ácido 1-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutanocarboxílico;

ácido 2,2-dimetil-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]propanoico;

 $\'acido \textit{trans}-4-\{[4-(\{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi\}metil)piperidin-1-il]metil\}ciclohexanocarboxílico$ 

ácido 4-{2-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;

 $\'acido~4-[((4-\{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil\}piperidin-1-il)metil] tetrahidro-2\textit{H-}piran-4-carbox\'alico;$ 

ácido 1-[((4-[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxílico;

25 ácido 4-[2-(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;

ácido trans-4-[(4-[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclohexanocarboxílico;

 $\'acido 4-[((4-\{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)amino]metil\}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2\textit{H-piran-4-carbox\'ilico};$ 

ácido 4-{[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;

ácido 3-[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico; y

35 ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]amino}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico: o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

15

20

30

45

50

65

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y base (incluyendo disales) del mismo.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede preparar fácilmente mezclando juntas soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la invención pueden existir en ambas formas no solvatada y solvatada. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es aqua.

# ES 2 523 459 T3

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

Se incluyen dentro del alcance de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco en huésped en los que, al contrario que los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblian (agosto 1975).

5

- A continuación en el presente documento, todas las referencias a un compuesto de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos y complejos del mismo y a solvatos y complejos de sales del mismo.
- El término "compuesto de la invención" o "compuestos de la invención" se refiere a, a menos que se indique de otro modo, un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en el presente documento y polimorfos del mismo (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se define a continuación en el presente documento y compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I).
- Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, se puede producir isomerismo tautómero ('tautomerismo'). De esto se deduce que un único compuesto puede presentar más de un tipo de isomerismo.
- Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos que presentan más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de base o de adición de ácido en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.
  - Los isómeros cis/trans se pueden separar por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.
- Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).
- De forma alternativa, se puede hacer reaccionar el racemato (o un precursor racémico) con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereómera resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereómeros se pueden convertir al/a los enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) por medios bien conocidos para el experto.
- Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de un 0 a un 50 % de isopropanol, típicamente de un 2 a un 20 %, y de un 0 a un 5 % de una alquilamina, típicamente 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.
- Los conglomerados estereoisómeros se pueden separar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E L Eliel (Wiley, New York, 1994)).
- La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.
- Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H, carbono, tales como <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C, cloro, tales como <sup>36</sup>Cl, flúor, tales como <sup>18</sup>F, yodo, tales como <sup>123</sup>l y <sup>125</sup>l, nitrógeno, tales como <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N, oxígeno, tales como <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O y <sup>18</sup>O, fósforo, tales como <sup>32</sup>P, y azufre, tales como <sup>35</sup>S.
- Determinados compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, <sup>3</sup>H, y carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección preparados.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, 2H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un incremento en la semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, y por tanto, puede ser preferente en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), en general, se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Todos los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados a continuación o por los procedimientos específicos descritos en la sección de ejemplos y en la sección de preparaciones, o por modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también engloba uno cualquiera o más de estos procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I), además de cualquiera de los intermedios novedosos usados en los mismos.

# 20 Síntesis general

5

15

25

45

50

55

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por una variedad de procedimientos bien conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo, como se muestra en los siguientes procedimientos A a F.

Los siguientes procedimientos A a C ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I). Los procedimientos D a F ilustran la preparación de varios intermedios.

A menos que se indique de otro modo, **A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, y n** en los siguientes procedimientos son como se define anteriormente. El término "grupo protector", como se usa a continuación en el presente documento, quiere decir un grupo protector hidroxi, carboxi, o amino que se selecciona de los grupos protectores hidroxi, carboxi, o amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999). Todos los materiales de partida en las siguientes síntesis generales pueden estar disponibles comercialmente o se pueden obtener por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, tales como European Journal of Medicinal Chemistry, 12(1), 87-91; 1977 y de los que las divulgaciones están incorporadas en el presente documento por referencia.

## Procedimiento A

40 Esto ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I).

# Esquema de reacción A

En el esquema de reacción A, R<sup>1a</sup> es R<sup>1</sup> como se define anteriormente o un grupo de fórmula -COOR<sup>6</sup>, en el que R<sup>6</sup> es un grupo protector carboxi.

El término "grupo protector carboxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo protector que se puede escindir por medios químicos, tales como hidrogenolisis, hidrólisis, electrolisis, o fotolisis, y dichos grupos protectores carboxi se describen en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999). Los grupos protectores típicos incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, t-butilo, metoximetilo, 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, difenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y alilo. De estos grupos, son preferentes t-butilo o metilo.

## Etapa A1

En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (I) de la presente invención se prepara por una reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III). El compuesto de fórmula (III) está

comercialmente disponible o se puede preparar de acuerdo con los procedimientos tales como se describe en Organic Letters 2000, 2(23), 3731-3734 y J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1293. El compuesto de la fórmula (III) se puede preparar de acuerdo con el procedimiento D a F establecido a continuación.

- 5 La reacción se lleva a cabo en presencia de reactivo(s). Asimismo, no hay una restricción particular sobre la naturaleza de los reactivos usados, y cualquier reactivo usado comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dichos reactivos incluyen pero no se limitan a:
- (a) una combinación de (a1) azodicarboxilato de dialquilo tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD),
   10 azodicarboxilato de dimetilo (DMAD) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y (a2) trialquilfosfina tal como tributilfosfina (TBP) o tal como trifenilfosfina (TPP);

15

45

50

65

- (b) una combinación de (b1) tetraalquilazodicarboxamida tal como *N,N,N',N'*-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (TMAD) y (b2) trialquilfosfina tal como tributilfosfina (TBP) o triarilfosfina tal como trifenilfosfina (TPP);
- (c) fosforano tal como cianometilentributilfosforano (CMBP), cianometilentrimetilfosforano y (tributilfosforanilideno)malonato de dimetilo (DMTP).
- La reacción de acoplamiento puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de dichos factores como la naturaleza del disolvente, los materiales de partida y los reactivos usados. Es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de desde aproximadamente -78 °C a aproximadamente 25 °C para los reactivos (a) y de 50 °C a 100 °C para los reactivos (b) y (c). El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferentes indicadas anteriormente, un periodo de desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.
- La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano, y éter de petróleo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; aminas, tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, *N,N*-dimetilanilina; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido, y sulfolano. De estos disolventes, son preferentes tolueno, benceno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano y cloroformo.

En el caso en el que R<sup>1a</sup> es un grupo de fórmula -COOR<sup>6</sup>, la desprotección seguirá para proporcionar un grupo carboxi. Esta reacción se describe en detalle por T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 369-453, (1999), del que las divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia. Lo siguiente ejemplifica una reacción típica que implica el grupo protector metilo.

La desprotección se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto.

- Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y dioxano, y alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol. De estos disolventes, son preferentes THF y metanol.
- La desprotección se lleva a cabo en presencia de una base. Asimismo, no hay una restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas, y cualquier base usada comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen: hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de bario. De estos, son preferentes hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

La desprotección puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de dichos factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente 120 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los

materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferentes indicadas anteriormente, un periodo de desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

#### 5 Procedimiento B

Esto ilustra una preparación alternativa del compuesto deseado de fórmula (I). **Esquema de reacción B** 

En el esquema de reacción B, R<sup>1a</sup> es como se define anteriormente y Pg<sup>1</sup> es un grupo protector amino y X es un grupo saliente.

El término "grupo protector amino", como se usa en el presente documento, significa un grupo protector que se puede escindir por medios químicos, tales como hidrogenolisis, hidrólisis, electrolisis, o fotolisis, y dichos grupos protectores amino se describen en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999). Los grupos protectores amino típicos incluyen bencilo,  $C_2H_5O(C=O-, CH_3(C=O)-, benciloxicarbonilo y t-butoxicarbonilo. De estos grupos, es preferente t-butoxicarbonilo.$ 

El término "grupo saliente", como se usa en el presente documento, significa un grupo que se puede sustituir por grupos nucleófilos, tales como un grupo hidroxi, aminas, o carboaniones y los ejemplos de dichos grupos salientes incluyen átomos de halógeno, un grupo alquilsulfonilo y un grupo arilsulfonilo. De estos, son preferentes un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y grupo 4-metilfenilsulfonilo.

#### Etapa B1

15

20

25

30

40

En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (V) se prepara por reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (IV) (B1-a), seguido de la desprotección de Pg¹ (B1-b).

(B1-a) La reacción de acoplamiento

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo con el procedimiento similar descrito en la etapa A1.

(B1-b) La desprotección

Este procedimiento de desprotección se describe en detalle por T. W. Greene et al. [Protective Groups in Organic Synthesis, 494-653, (1999)], del que las divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia. El siguiente es un procedimiento típico, siempre que el grupo protector sea t-butoxicarbonilo.

La desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido. Asimismo, no hay una restricción particular sobre la naturaleza de los ácidos usados, y cualquier ácido usado comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen, pero no se limitan a: ácidos, tales como ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico, o haluro de hidrógeno tales como HCI, HBr y HI.

La desprotección se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y dioxano, ésteres tales como acetato de etilo, alcoholes tales como metanol, etanol,

propanol, isopropano, y butanol, agua e hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno. De estos disolventes, son preferentes diclorometano, dicloroetano, cloroformo, agua, alcohol, THF y acetato de etilo.

## Etapa B2

5

En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (I) se prepara empleando (B2-a) alquilación reductora, (B2-b) alquilación o (B2-d) alquilación.

(B2-a) Alquilación reductora

10

25

- El compuesto deseado de fórmula (I) se prepara acoplando el compuesto de fórmula (VI).
- La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor. Asimismo, no hay una restricción particular sobre la naturaleza de los agentes reductores usados, y cualquier agente reductor usado comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dichos agentes reductores incluyen: borohidruros de metal tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio; combinaciones de un suministrador de hidrógeno, tal como gas hidrógeno y formiato de amonio, y un catalizador, tal como paladiocarbono, platino, y níquel Raney; reactivos de borano, tales como complejo borano-tetrahidrofurano, complejo borano-dimetilsulfuro (BMS) y 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (9-BBN). De estos agentes, son preferentes cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio.
  - Esta reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a:

hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y

- dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo;
- 35 sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido y sulfolano. De estos disolventes, son preferentes diclorometano, dicloroetano, cloroformo, alcohol y THF.
- Esta reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de dichos factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de desde aproximadamente -78 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 70 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados.

45

Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferentes indicadas anteriormente, un periodo de desde aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas.

(B2-b) Alquilación

- El compuesto deseado de fórmula (I) se prepara acoplando el compuesto de la fórmula (V) con el compuesto de la fórmula (VII).
- La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base. Asimismo, no hay una restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas, y cualquier base usada comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen: hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y t-butóxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y t-butóxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; aminas, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; aminas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), lutidina y colidina; amidas de metales alcalinos, tales como amida de litio, amida de sodio, amida de litio y diisopropilamida de litio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de litio y

bis(trimetilsilil)amida de potasio. De estos, son preferentes trietilamina, diisopropiletilamina, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina, lutidina, colidina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario y carbonato de cesio.

5

10

15

Esta reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; amidas, tales como , N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, y triamida hexametilfosfórica; aminas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, N,Ndimetilanilina, y N,N-dietilanilina; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, v butanol; nitrilos. tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido (DMSO) y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietilcetona. De estos disolventes, incluyendo, pero sin limitarse a, DMF, DMSO, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano y cloroformo son preferentes.

Esta reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es 20

crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de dichos factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 70 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferentes indicadas anteriormente, un periodo de desde aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas.

(B2-c) La desprotección

30

25

En el caso en el que R<sup>1a</sup> es un grupo de fórmula -COOR<sup>6</sup>, la desprotección seguirá para proporcionar un grupo carboxi usando el procedimiento similar descrito en la etapa A1.

(B2-d) Alguilación

35

El compuesto deseado de fórmula (I), en la que m=1 y R<sup>1</sup>=OH, se prepara acoplando el compuesto de la fórmula (V) con el compuesto de la fórmula (VIII).

40

45

La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base. Asimismo, no hay una restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas, y cualquier base usada comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen: hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de bario; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y t-butóxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; aminas, tales como Nmetilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-

pirrolidinopiridina, picolina, 2,6-di(*t*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N*,*N*-dimetilanilina, *N*,*N*-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), lutidina y colidina; amidas de metales alcalinos, tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, 50 diisopropilamida de litio, diisopropilamida de potasio, diisopropilamida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio. De estos, son preferentes trietilamina, diisopropiletilamina, diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

1 8-1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina, lutidina, colidina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio,

hidrogenocarbonato de potasio y carbonato de cesio.

Esta reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto.

60

65

55

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, y triamida nitrobenceno; amidas, tales como N-metilmorfolina. hexametilfosfórica: aminas. tales como trietilamina. tripropilamina. tributilamina. diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, N,N-dimetilanilina, y N,N-dietilanilina; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido (DMSO) y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietilcetona. De estos disolventes, incluyendo pero sin limitarse a DMF, DMSO, THF, metanol, y etanol son preferentes.

Esta reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de dichos factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferentes indicadas anteriormente, un periodo de desde aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 48 horas.

## 15 Procedimiento C

Esto ilustra una preparación alternativa del compuesto deseado de fórmula (I).

Esquema de reacción C

20 En el esquema de reacción C, X es como se define anteriormente.

## Etapa C1

En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (I) de la presente invención se prepara por una reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (IX) con el compuesto de fórmula (X) o (XI). El compuesto de la fórmula (IX) se puede preparar de acuerdo con el procedimiento similar al procedimiento A o B como se describe anteriormente.

(C1-a) La reacción de acoplamiento con la fórmula (X)

30 La reacción de acoplamiento se lleva a cabo con el procedimiento similar descrito en la etapa A1.

(C1-b) La reacción de acoplamiento con la fórmula (XI)

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo con el procedimiento similar descrito en la etapa B2-b.

#### **Procedimiento D**

35

Esto ilustra la preparación del intermedio de fórmula (III).

# 40 Esquema de reacción D

En el esquema de reacción D, Pg<sup>2</sup> es un grupo protector hidroxi y R<sup>1a</sup> y X son como se define anteriormente.

El término "grupo protector hidroxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo protector que se puede escindir por medios químicos, tales como hidrogenolisis, hidrólisis, electrolisis, o fotolisis, y dichos grupos protectores hidroxi se describen en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999). Los grupos protectores hidroxi típicos incluyen, pero no se limitan a: metilo, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>-, bencilo, *p*-metoxibencilo, benzoilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo. De estos grupos, son preferentes t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo.

#### Etapa D1

- 10 En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (XIII) se prepara empleando (D1-a) alquilación reductora, (D1-b) alquilación o (D1-c) alquilación.
  - (D1-a) Alquilación reductora
- El compuesto deseado de fórmula (XIII) se prepara por reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (XII) con el compuesto de fórmula (VI) usando el procedimiento similar descrito en la etapa B2-a. El compuesto de fórmula (XII) está comercialmente disponible o se puede preparar de acuerdo con los procedimientos tales como se describen en J. Comb. Chem. 2000, 2, 441 y
- 20 el documento WO 98/11086.
  - (D1-b) Alquilación
- El compuesto deseado de fórmula (XIII) se prepara por reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (XII) con el compuesto de fórmula (VII) usando el procedimiento similar descrito en la etapa B2-b.
  - (D1-c) Alguilación
- El compuesto deseado de fórmula (XIII), en el que m=1 y R<sup>1a</sup>=OH, se prepara por reacción de acoplamiento del compuesto de fórmula (XII) con el compuesto de fórmula (VIII) usando el procedimiento similar descrito en la etapa B2-d.

## Etapa D2

- En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (III) se prepara por la desprotección del compuesto de fórmula (XIII).
- Este procedimiento de desprotección se describe en detalle por T. W. Greene et al. [Protective Groups in Organic Synthesis, 17-245, (1999)], del que las divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia. El siguiente es un procedimiento típico, siempre que el grupo protector sea *t*-butildimetilsililo.
  - La desprotección se lleva a cabo en presencia de un reactivo. Asimismo, no hay una restricción particular sobre la naturaleza de los reactivos usados, y cualquier reactivo usado comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dicho reactivo incluyen, pero no se limitan a: ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico; y fluoruros tales como HF, y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).
- Esta reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, y triamida hexametilfosfórica; aminas, tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, *N,N*-dimetilanilina y *N,N*-dietilanilina; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo;
- sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido (DMSO) y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietilcetona. De estos disolventes, son preferentes alcohol, THF, éter dietílico, dimetoxietano, 1,4-dioxano, glime, diglime, DMF, DMSO, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, piridina, lutidina, colidina y acetonitrilo.
- Esta reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de dichos factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una

temperatura de desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferentes indicadas anteriormente, un periodo de desde aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas.

#### Procedimiento E

5

20

25

30

35

40

45

10 Esto ilustra la preparación del compuesto de fórmula (III) en la que m = 1.

### Esquema de reacción E

15 En el esquema de reacción E, Pg<sup>2</sup>, R<sup>1a</sup> y X son como se define anteriormente.

## Etapa E1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIIIa) se prepara usando el compuesto de fórmula (XII), 1*H*-benzotriazol-1-metanol y el compuesto de fórmula (VIIa) por reacción de Katritzky similar al procedimiento que se describe en Tetrahedron Lett., 1998, 39, 7063 - 7066.

Esta reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, heptano y éter de petróleo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilaromamida, *N,N*-dimetilaromamida, *N,N*-dimetilaromamida, tripropilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, *N,N*-dimetilanilina, y *N,N*-dietilanilina; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, glime, y diglime; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido, y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietilcetona. De estos disolventes, son preferentes THF, éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, glime, diglime, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno.

Esta reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de dichos factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de desde aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferentes indicadas anteriormente, un periodo de desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas.

### Etapa E2

50 En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (IIIa) se prepara por la desprotección del compuesto de fórmula (XIIIa) usando el procedimiento similar descrito en la etapa C2.

# Procedimiento F

Esto ilustra la preparación del compuesto de fórmula (IIIb) en la que  $R^{1a}$  es -COO $R^6$ , A es -C( $R^2$ )( $R^3$ )- y m = 1.

## Esquema de reacción F

En el esquema de reacción F, Pg<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son como se define anteriormente; Pg<sup>3</sup> representa un grupo sililo tal como t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsililo, trietilsililo o trimetilsililo; e Y representa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo imidazolilo o un grupo ftalimidilo.

#### Etapa F1

15

20

25

30

35

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIV) se prepara por condensación del compuesto de fórmula (XII) con HY en presencia de paraformaldehído.

En caso de que Y sea un grupo alcoxi, la reacción se lleva a cabo en presencia de base. Asimismo, no hay una restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas, y cualquier base usada comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen: carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, y hidrogenocarbonato de potasio; aminas, tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N*,*N*-dimetilanilina, *N*,*N*-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina, lutidina, y colidina; amidas de metales alcalinos, tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de potasio, diisopropilamida de potasio. De estos, son preferentes trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina, lutidina, colidina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, varbonato de cesio.

En caso de que Y no sea un grupo alcoxi, la reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, y triamida hexametilfosfórica; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, glime, y diglime; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido, y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietilcetona. De estos disolventes, son preferentes DMF, THF, diclorometano, metanol.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de dichos factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general, ha resultado conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de desde 0 °C a 70 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleado. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferentes, un periodo de desde 5 minutos a 48 horas, será suficiente.

#### Etapa F2

50 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIIIb) se prepara por la reacción de Mannich del compuesto de fórmula (XIV) con el compuesto de fórmula (XV).

Esta reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, y triamida hexametilfosfórica; aminas, tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, *N,N*-dimetilanilina y *N,N*-dietilanilina; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido y sulfolano. De estos disolventes, son preferentes THF y acetonitrilo.

La reacción se lleva a cabo en la presencia de un ácido de Lewis. Asimismo, no hay una restricción particular sobre la naturaleza de los ácidos de Lewis usados, y cualquier ácido de Lewis usado comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dicho ácido de Lewis incluyen: BF<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, AgCl, Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Yb(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), ZnCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>·OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, y tetraisopropóxido de titanio (Ti(OPr<sup>i</sup>)<sub>4</sub>). De estos, son preferentes TMSOTf, ZnCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>·OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, y Ti(OPr<sup>i</sup>)<sub>4</sub>.

Esta reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferente dependerá de dichos factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe bajo las condiciones preferentes indicadas anteriormente, un periodo de desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

## Etapa F3

5

10

15

30

40

45

50

55

60

65

En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (IIIb) se prepara por la desprotección del compuesto de fórmula (XIIIb) usando el procedimiento similar descrito en la etapa C2.

Los compuestos de fórmula (I), y los procedimientos de preparación de intermedios mencionados anteriormente pueden aislarse y purificarse por procedimientos convencionales, tales como destilación, recristalización o purificación cromatográfica.

Los compuestos de la invención destinados para su uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Estos pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de material sólido, polvos, o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por nebulización, o secado por evaporación. Para este propósito, puede usarse secado por microondas o radio frecuencia.

Estos pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán en forma de una composición o formulación farmacéutica en asociación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "vehículo" o "excipiente" se usa en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del vehículo o excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

# ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal o puede emplearse administración bucal o sublingual, por medio de la cual el compuesto entra directamente en el flujo sanguíneo desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas que contienen material en forma de partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluyendo las rellenas de líquido), chicles, multi- y nanopartículas, geles, solución sólida, liposomas, películas (incluyendo mucoadhesivas), óvulos, nebulizadores y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen, por ejemplo, suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas y comprenden, de forma típica, un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por reconstitución de un sólido, por ejemplo, en un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución y disgregación rápidas tales como las descritas en *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, *11* (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

10

15

5

Para formas de dosificación en comprimidos, el fármaco puede constituir, dependiendo de la dosis, de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 25 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 20 % en peso de la forma de dosificación.

20

En general, se usan aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

30

25

Los comprimidos opcionalmente también pueden comprender tensioactivos tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80 y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de aproximadamente 0,2 % en peso a aproximadamente 5 % en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender de aproximadamente 0,2 % en peso a aproximadamente 1 % en peso del comprimido.

35

En general, los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes comprenden en general de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 3 % en peso del comprimido.

40

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

45

Ejemplos de comprimidos contienen hasta aproximadamente 80 % de fármaco, de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de disgregante y de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse, de forma alternativa, por vía húmeda, seca o congelarse en estado fundido, o extrudirse antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

50

La formulación de comprimidos se discute en "*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1*", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

55

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

60

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de Estados Unidos número 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía, y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para conseguir liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

## 65 <u>ADMINISTRACIÓN PARENTERAL</u>

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el flujo sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con agujas (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

De forma típica, las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferiblemente a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9) aunque, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más apropiada como solución estéril no acuosa o en forma seca para su uso junto con un vehículo adecuado tal como aqua estéril apirógena.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas tales como la incorporación de agentes que mejoren la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. De esta forma, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración en forma de depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen prótesis endovasculares recubiertas con fármaco y microesferas de PGLA.

# **ADMINISTRACIÓN TÓPICA**

5

10

25

30

35

55

60

Los compuestos de la invención también pueden administrarse de forma tópica sobre la piel o mucosa, es decir, dérmicamente o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos medicinales de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, *J Pharm Sci*, <u>88</u> (10) 955-958 de Finnin and Morgan (Octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, PowderJect<sup>TM</sup>, Bioject<sup>TM</sup>).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

## ADMINISTRACIÓN POR INHALACIÓN/INTRANASAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse de forma intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (solo o mezclado, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o en forma de partículas de componentes mixtos, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, nebulizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una nebulización fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosano o ciclodextrina.

El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del ingrediente activo, un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el fármaco producto se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración por inhalación (de forma típica menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración tal como trituración con molino de chorro, trituración por chorro en lecho fluido, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, con gelatina o HPMC), envases blíster y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *I*-leucina, manitol o

estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una fina nebulización puede contener de aproximadamente 1  $\mu$ g a aproximadamente 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de aproximadamente 1  $\mu$ l a aproximadamente 100  $\mu$ l. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Otros disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

10

15

20

5

Pueden añadirse aromas adecuados tales como mentol y levomentol o edulcorantes tales como sacarina o sacarina de sodio a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal. Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "aplicación o puff" que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 100  $\mu$ g del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 50  $\mu$ g a aproximadamente 20 mg que pueden administrarse en una única dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

# ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

25

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorios, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

## ADMINISTRACIÓN OCULAR/ÓTICA

35

40

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, de forma típica en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas con geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, puede incorporarse junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

45

55

60

Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

# 50 OTRAS TECNOLOGÍAS

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina o derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejo con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador. Las más utilizadas para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional números WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

# KIT DE PARTES

65

Mientras sea deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar

una enfermedad o afección particular, está dentro del ámbito de la invención que se puedan combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

- De esta forma, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o envase de lámina de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el envase tipo blíster usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.
- El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar distintas formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en distintos intervalos de dosificación o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimento terapéutico, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede incorporarse un recordatorio.

#### 15 DOSIFICACIÓN

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg y, más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas.

Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 65 a aproximadamente 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Como se ha expuesto anteriormente, un compuesto de la invención presenta actividad agonista de 5-HT<sub>4</sub>. Un agonista de 5-HT<sub>4</sub> de la presente invención puede combinarse de forma útil con al menos otro compuesto farmacológicamente activo, particularmente en el tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Por ejemplo, un agonista de 5-HT<sub>4</sub>, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, puede administrarse de forma simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes farmacológicamente activos seleccionados de:

35

- (i) antagonistas del receptor  $H_2$  de histamina, por ejemplo, ranitidina, lafutidina, nizatidina, cimetidina, famotidina y roxatidina;
- (ii) inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;
- 40 (iii) antagonistas de la bomba de ácido, por ejemplo, soraprazan, revaprazan (YH-1885), AZD-0865, CS-526, AU-2064 y YJA-20379-8;
  - (iv) mezclas de antiácidos orales, por ejemplo Maalox<sup>®</sup>, Aludrox<sup>®</sup> y Gaviscon<sup>®</sup>;
  - (v) agentes protectores de la mucosa, por ejemplo, polaprezinc, ecabet sodio, rabamipide, teprenona, cetraxato, sucralfato, clorofilina-cobre y plaunotol;
- 45 (vi) agonistas de GABA<sub>B</sub>, por ejemplo baclofeno y AZD-3355;
  - (vii) agonistas α2, por ejemplo clonidina, medetomidina, lofexidina, moxonidina, tizanidina, guanfacina, quanabenz, talipexol y dexmedetomidina;
  - (viii) derivados de xantina, por ejemplo teofilina, aminofilina y doxofilina;
- (ix) bloqueadores de los canales de calcio, por ejemplo aranidipino, lacidipino, falodipino, azelnidipino, clinidipino, lomerizina, diltiazem, galopamilo, efonidipino, nisoldipino, amlodipino, lercanidipino, bevantolol, nicardipino, isradipino, benidipino, verapamilo, nitrendipino, barnidipino, propafenona, manidipino, bepridilo, nifedipino, nilvadipino, nimodipino y fasudilo;
  - agonistas de benzodiazepina, por ejemplo diazepam, zaleplón, zolpidem, haloxazolam, clonazepam, prazepam, quazepam, flutazolam, triazolam, lormetazepam, midazolam, tofisopam, clobazam, flunitrazepam y flutoprazepam;
  - (xi) análogos de prostaglandina, por ejemplo prostaglandina, misoprostol, treprostinil, esoprostenol, latanoprost, iloprost, beraprost, enprostil, ibudilast y ozagrel;
  - (xii) agonistas de histamina H<sub>3</sub>, por ejemplo R-alfa-metilhistamina y BP-294;
  - (xiii) agentes anti-gástricos, por ejemplo, vacuna anti-gastrina, itriglumida y Z-360;
- 60 (xiv) antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, por ejemplo dolasetrón, palonosetrón, alosetrón, azasetrón, ramosetrón, mitrazapina, granisetrón, tropisetrón, E-3620, ondansetrón e indisetrón;
  - (xv) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo imipramina, amitriptilina, clomipramina, amoxapina y lofepramina;
  - (xvi) agonistas de GABA, por ejemplo gabapentina, topiramato, cinolazepam, clonazepam, progabida, brotizolam, zopiclona, pregabalina y eszopiclona;
- 65 (xvii) analgésicos opioides, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfano, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno,

- nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- (xviii) análogos de somatostatina, por ejemplo octreotida; AN-238 y PTR-3173;
- (xix) activador de los canales de Cl; por ejemplo lubiprostona;
- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo sertralina, escitalopram, fluoxetina, nefazodona, fluvoxamina, citalopram, milnacipran, paroxetina, venlafaxina, tramadol, sibutramina, duloxetina, desvenlafaxina y dapoxetina;
  - (xxi) anticolinérgicos, por ejemplo diciclomina e hiosciamina;
  - (xxii) laxantes, por ejemplo Trifyba® Fybogel®, Konsyl®, Isogel®, Regulan®, Celevac® y Normacol®;
  - (xxiii) productos de fibra, por ejemplo Metamucil®;
- 10 (xxiv) antiespasmódicos; por ejemplo mebeverina;
  - (xxv) antagonistas de dopamina, por ejemplo metoclopramida, domperidona y levosulpirida;
  - (xxvi) colinérgicos, por ejemplo neostigmina;
  - (xxvii) inhibidores de AChE, por ejemplo, galantamina, metrifonato, rivastigmina, itoprida y donepezilo;
  - (xxviii) antagonistas de taquicinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo: nepadutant, saredutant, talnetant, (α*R*,9*R*)-7-[3,5-*bis*(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7*H*-[1,4]-diazocino[2,1-g][1,7]naftiridin-6,13-diona (TAK-637), 5-[[(2*R*, 3S)-2-[(1*R*)-1-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S)

# 20 Procedimiento de evaluación de las actividades biológicas:

Las afinidades de unión al receptor 5-HT<sub>4</sub> de los compuestos de esta invención se determinan mediante los siguientes procedimientos.

#### 25 **Unión a 5-HT**<sub>4</sub> humano (1)

5

15

30

35

40

50

55

Se prepararon y cultivaron en el laboratorio células HEK293 transfectadas con 5-HT $_{4(d)}$  humano. Las células recogidas se suspendieron en HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa (Boehringer, dilución 1:1000) y se homogeneizaron usando un disruptor Polytron PT 1200 manual a máxima potencia durante 30 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 40.000 x g a 4 °C durante 30 minutos. Seguidamente, se resuspendieron los sedimentos en HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos finales se resuspendieron en un volumen apropiado de HEPES 50 mM (pH 7,4 a 25 °C), se homogeneizaron, se dispensaron en alícuotas y se almacenaron a -80 °C hasta su uso. Se usó una alícuota de fracciones de membrana para la determinación de la concentración de proteína usando el kit de prueba de proteína BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOsx (Wallac).

Para los experimentos de unión, se incubaron 25  $\mu$ l de compuestos de prueba con 25  $\mu$ l de [ $^3$ H]-GR113808 (Amersham, 0,2 nM final) y 150  $\mu$ l de homogeneizado de membrana y soluciones en suspensión de perlas WGA-SPA (Amersham) (10  $\mu$ g de proteína y 1 mg de perlas SPA/pocillo) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó mediante GR113808 (Tocris) 1  $\mu$ M a la concentración final. La incubación se terminó por centrifugación a 1000 rpm.

La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento con un contador de placas MicroBeta (Wallac).

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraron afinidad por el receptor 5HT<sub>4</sub>.

# Unión a 5-HT<sub>4</sub> humano (2)

- Se prepararon y cultivaron en el laboratorio células HEK293 transfectadas con 5-HT<sub>4(d)</sub> humano. Las células recogidas se suspendieron en tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa (Boehringer, dilución 1:1000) y se homogeneizaron usando un disruptor Polytron PT 1200 manual a máxima potencia durante 30 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 40.000 x g a 4 °C durante 10 minutos. A continuación, se resuspendieron los sedimentos en tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos finales se resuspendieron en un volumen apropiado de tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 25 °C) que contenía MgCl<sub>2</sub> 10 mM, se homogeneizaron, se dispensaron en alícuotas y se almacenaron a -80 °C hasta su uso. Se usó una alícuota de fracciones de membrana para la determinación de la concentración de proteína usando el kit de prueba de proteína BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOsx (Wallac).
- Para los experimentos de unión, se incubaron 50 μl de compuestos de prueba con 50 μl de [³H] 5-HT (Amersham, 8,0 nM final) y 400 μl de homogeneizado de membrana (300 μg de proteína/tubo) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó mediante GR113808 (Tocris) 50 μM a la concentración final. Todas las incubaciones se terminaron por filtración rápida a vacío sobre papel de filtro de fibra de vidrio empapado en PEI al 0,2 % usando el recolector BRANDEL seguido de tres lavados con tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 25 °C). La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento de centelleo líquido con un contador Packard LS.

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraron afinidad por el receptor 5HT<sub>4</sub>.

5

15

20

30

## Aumento de AMPc inducido por agonista en células humanas HEK293 transfectadas con 5-HT4(d)

Las células humanas HEK293 transfectadas con 5-HT $_{4(d)}$  se establecieron en el laboratorio. Se cultivaron las células a 37 °C y con CO $_2$  al 5 % en DMEM suplementado con FCS al 10 %, HEPES 20 mM (pH 7,4), 200  $\mu$ g/ml de higromicina B (Gibco), 100 unidades/ml de penicilina y 100  $\mu$ g/ml de estreptomicina.

Las células se cultivaron hasta una confluencia del 60-80 %. El día anterior al tratamiento con compuestos, se sustituyó FCS normal por FCS dializado (Gibco) y las células se incubaron durante una noche.

Los compuestos se prepararon en placas de 96 pocillos (12,5  $\mu$ I/pocillo). Las células se recogieron con PBS/EDTA 1 mM, se centrifugaron y se lavaron con PBS. Al inicio de la prueba, el sedimento celular se resuspendió en DMEM suplementado con HEPES 20 mM, pargilina 10  $\mu$ M (Sigma) y 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM (Sigma) a una concentración de 1,6 x  $10^5$  células/ml y se dejó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició por la adición de las células en placas (12,5  $\mu$ I/pocillo). Después de incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió Triton X-100 al 1 % para interrumpir la reacción (25  $\mu$ I/pocillo) y las placas se dejaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La detección de AMPc homogénea basada en fluorescencia resuelta en el tiempo (Schering) se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se usó un contador multimarcaje ARVOsx (Wallac) para medir HTRF (excitación 320 nm, emisión 665 nm/620 nm, tiempo de retraso 50  $\mu$ s, tiempo de ventana 400  $\mu$ s).

Los datos se analizaron en función de la relación de intensidad de fluorescencia de cada pocillo a 620 nm y 665 nm seguido de cuantificación de AMPc usando una curva de AMPc patrón. El aumento de producción de AMPc provocado por cada compuesto se normalizó a la cantidad de AMPc producida por serotonina 1000 nM (Sigma).

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraron actividad agonista del receptor 5HT<sub>4</sub> como se muestra por la tabla siguiente.

# Aumento de AMPc inducido por agonista en 5-HT humana

| Ejemplo n.º | CE <sub>50</sub> (nM) | Emáx( %) | Ejemplo n.º | CE <sub>50</sub> (nM) | Emáx( %) |
|-------------|-----------------------|----------|-------------|-----------------------|----------|
| 1           | 1,5                   | 69       | 28          | 6,6                   | 78       |
| 2           | 0,51                  | 47       | 29          | 11                    | 70       |
| 3           | 0,69                  | 34       | 30          | 19                    | 88       |
| 4           | 1,2                   | 77       | 31          | 27                    | 31       |
| 5           | 2,7                   | 70       | 32          | 1,6                   | 40       |
| 6           | 20                    | 30       | 33          | 3,3                   | 51       |
| 7           | 48                    | 35       | 34          | 2,7                   | 46       |
| 8           | 2,6                   | 39       | 35          | 1,4                   | 56       |
| 9           | 2,9                   | 36       | 36          | 1,9                   | 52       |
| 10          | 3,1                   | 45       | 37          | 8,8                   | 50       |
| 11          | 1,4                   | 29       | 38          | 0,84                  | 40       |
| 12          | 2,3                   | 45       | 39          | 1,3                   | 56       |
| 13          | 2,7                   | 54       | 40          | 16                    | 42       |
| 14          | 2,0                   | 41       | 41          | 3,0                   | 44       |
| 15          | 39                    | 32       | 42          | 18                    | 67       |
| 16          | 1,6                   | 55       | 43          | 3,3                   | 49       |
| 17          | 3,6                   | 41       | 44          | 2,4                   | 55       |
| 18          | 2,0                   | 52       | 45          | 3,8                   | 42       |
| 19          | 0,16                  | 45       | 46          | 5,5                   | 45       |
| 20          | 0,24                  | 50       | 47          | 5,3                   | 71       |
| 21          | 5,3                   | 61       | 48          | 4,3                   | 43       |
| 22          | 4,4                   | 73       | 49          | 65                    | 40       |
| 23          | 22                    | 77       | 50          | 98                    | 50       |
| 24          | 1,4                   | 52       | 51          | 27                    | 33       |
| 25          | 3,0                   | 41       | 52          | 30                    | 41       |
| 26          | 6,5                   | 49       | 53          | 2,8                   | 59       |
| 27          | 11                    | 71       |             |                       |          |

## Unión de dofetilida en seres humanos

Se prepararon y cultivaron en el laboratorio células HEK293S humanas transfectadas con HERG. Las células recogidas se suspendieron en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) y se homogeneizaron usando un disruptor Polytron PT 1200 manual a máxima potencia durante 20 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 48.000 x g a 4 °C durante 20 minutos. A continuación, se resuspendieron los sedimentos, se homogeneizaron y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos finales se resuspendieron en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM (pH 7,4 a 4 °C), se homogeneizaron, se dispensaron en alícuotas y se almacenaron a -80 °C hasta su uso. Para la determinación de la concentración de proteínas se usó una alícuota de fracciones de membrana usando el kit de prueba de proteína BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOsx (Wallac).

Las pruebas de unión se realizaron en un volumen total de 200  $\mu$ l en placas de 96 pocillos. Se incubaron veinte  $\mu$ l de compuestos de prueba con 20  $\mu$ l de [³H]-dofetilida (Amersham, 5 nM final) y 160  $\mu$ l de homogeneizado de membrana (25  $\mu$ g de proteína) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó mediante dofetilida 10  $\mu$ M a la concentración final. La incubación se terminó por filtración rápida a vacío sobre un filtro Betaplate GF/B prehumedecido al 0,5 % usando un recolector de células Skatron con Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, pH 7,4 a 4 °C. Los filtros se secaron, se introdujeron en bolsas de muestra y se cargaron con líquido Betaplate Scint. La radiactividad unida al filtro se cuantificó con un contador Wallac Betaplate.

#### Permeabilidad de Caco-2

5

10

15

20

25

30

35

45

50

55

60

La permeabilidad de Caco-2 se midió de acuerdo con el procedimiento descrito por Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Se hicieron crecer células Caco-2 sobre soportes de filtro (sistema de inserción de multipocillos Falcon HTS) durante 14 días. Se retiró el medio de cultivo tanto del compartimento apical como del compartimento basolateral y las monocapas se preincubaron con 0,3 ml de tampón apical precalentado y 1,0 ml de tampón basolateral durante 0,5 horas a 37 °C en un baño agitador de agua a 50 ciclos/min. El tampón apical consistía en Solución Salina Equilibrada de Hanks, D-glucosa monohidrato 25 mM, Tampón Biológico MES 20 mM, CaCl₂ 1,25 mM y MgCl₂ 0,5 mM (pH 6,5). El tampón basolateral consistía en solución salina equilibrada de Hanks, D-glucosa monohidrato 25 mM, tampón biológico HEPES 20 mM, CaCl₂ 1,25 mM y MgCl₂ 0,5 mM (pH 7,4). Al final de la preincubación, se separó el medio y se añadió la solución de compuesto de prueba (10 μM) en tampón al compartimento apical. Los insertos se movieron a pocillos que contenían tampón basolateral reciente a 1 h. Se midió la concentración de fármaco en el tampón por análisis de CL/EM.

La velocidad de flujo (F, masa/tiempo) se calculó a partir de la pendiente de la aparición acumulativa de sustrato en el lado receptor, y el coeficiente de permeabilidad aparente (Pap) se calculó a partir de la siguiente ecuación.

40 
$$P_{ap} (cm/s) = (F * VD)/(SA * MD)$$

donde SA es el área de la superficie para el transporte (0,3 cm²), VD es el volumen donador (0,3 ml), MD es la cantidad total de fármaco en el lado donador en t = 0. Todos los datos representan la media de 2 insertos. La integridad de la monocapa se determinó por el transporte de amarillo Lucifer.

## Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Los compuestos de prueba (1  $\mu$ M) se incubaron con MgCl<sub>2</sub> 3,3 mM y HLM (HL101) 0,78 mg/ml en tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37 °C en una placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, un grupo sin P-450 y un grupo con P-450. Se añadió NADPH sólo a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una parte alícuota de muestras del grupo con P450 en los tiempos de 0, 10, 30, y 60 min., donde el tiempo 0 min indicaba el momento en el que se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una parte alícuota de muestras del grupo sin P450 en los tiempos -10 y 65 minutos. Las partes alícuotas recogidas se extrajeron con solución de acetonitrilo que contenía un patrón interno. La proteína precipitada se centrifugó en centrífuga (2000 rpm, 15 min). La concentración de compuesto en el líquido sobrenadante se midió por un sistema de CL/EM/EM.

El valor de la semivida se obtuvo representando gráficamente el logaritmo natural de la relación de áreas de los picos de compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la recta que mejor se ajustaba a los puntos dio la velocidad de metabolismo (k). Esta se convirtió en un valor de semivida usando la siguiente ecuación:

semivida = In 2/k

#### **EJEMPLOS**

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los que, a menos que se indique lo contrario, todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25 °C; la evaporación del disolvente se realizó usando un rotavapor a presión reducida con una temperatura de baño de hasta aproximadamente 60 °C; las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan solamente como ilustración; los puntos de fusión (p.f.) dados están sin corregir (el polimorfismo puede dar lugar a diferentes puntos de fusión); la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se comprobaron mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC prerrecubiertas con gel de sílice Merck 60 F<sub>254</sub> o placas de HPTLC prerrecubiertas Merck NH<sub>2</sub> F<sub>254s</sub>), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (RMN), espectro de absorción de infrarrojos (IR) o microanálisis. Los rendimientos se dan solamente para propósitos ilustrativos. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice Merck 60 (230-400 mallas), o Fuji Silysia Chromatorex® DU3050 (tipo amino 30-50 μm). Los datos de los espectros de masas de baja resolución (IE) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters) o un espectrómetro de masas ZMD2 (Water). Los datos de los espectros de masas de baja resolución (IEP) se obtuvieron en un espectrómetro de masas y ZMD2 (Waters) o un espectrómetro de masas Quattro II (Micromass). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o a 300 MHz (espectómetro JEOL JNM-LA300) usando cloroformo deuterado (D al 99.8 %) o dimetil sulfóxido (D al 99.9 %) como disolvente a menos que se indique otra cosa, en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho, etc. Los espectros IR se midieron con un espectrofotómetro de infrarrojos Shimazu (IR-470). Las rotaciones ópticas se midieron usando un Polarímetro Digital JASCO DIP-370 (Japan Spectroscopic Col Ltd.). Los símbolos químicos tienen sus significados convencionales; p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), I (litro(s)), ml (mililitro (s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles).

#### **EJEMPLO 1:**

# <u>Ácido</u> 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

# Etapa 1. 2-Hidroxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo

Una mezcla de 5-hidroxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-4-ona (123 g, 633 mmol, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1025), carbonato potásico (262 g, 1,9 mol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (95,8 ml, 665 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (600 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min. A continuación, se añadió a la mezcla metanol (300 ml), y se continuó agitando durante 5 h a dicha temperatura. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se neutralizó con ácido clorhídrico 2N. El producto se extrajo con una mezcla de acetato de etilo-hexano (5:1, 500 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El sólido residual se recristalizó en metanol-agua proporcionando 125 g (79 %) del producto deseado como cristales incoloros.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11,47 (1 H, s), 7,36 (1 H, t, J= 8,4 Hz), 6,72 (1 H, dd, J = 1,1, 8,4 Hz), 6,38 (1 H, q, J = 8,1 Hz), 4,36 (2 H, q, J= 8,0 Hz), 3,96 (3 H, s). EM (IEP) m/z: 251 (M+H) $^{+}$ , 249 (M-H) $^{-}$ .

## Etapa 2. 4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol

A una solución de sulfato de hidroxilamina (120 g, 732 mmol) en agua (360 ml) se añadió carbonato potásico (121 g, 875 mmol) a 0 °C. Después de 30 min de agitación, se añadieron a la mezcla sulfito de sodio (3,74 g, 29,7 mmol) y una solución metanólica de 2-hidroxil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo (36,4 g, 146 mmol, Ejemplo 1, etapa 1, en 360 ml de metanol). A continuación, la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 30 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente hasta aproximadamente 2/3 del volumen y se acidificó con ácido clorhídrico 2N. El producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado como un sólido cristalino. El producto bruto (36,3 g) se usó para la etapa siguiente sin posterior purificación.

El producto bruto descrito antes (5,56 g, 22,14 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (22,0 ml) y se calentó a 50 °C. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (7,54 g, 46,48 mmol) a la suspensión a 50 °C. Después de la adición, la

mezcla se agitó a 50 °C durante 14 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con carbonato potásico acuoso al 10 % (100 ml x 5). Las fases acuosas se acidificaron con ácido clorhídrico 2N y se extrajeron con acetato de etilo (200 ml x 2). Los extractos se reunieron y se secaron sulfato de sodio y se concentró a vacío dando un sólido pardo. El sólido residual se recristalizó en acetato de etilo/hexano dando 3,21 g (61 %) del compuesto del epígrafe como agujas incoloras.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,53 (1 H, t, J= 8,5 Hz), 7,14 (1 H, d, J= 8,5 Hz), 6,73 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,63 (2 H, q, J = 8,0 Hz), 3,83 (1 H, ancho).

10 EM (IEP) m/z: 234 (M+H)<sup>+</sup>, 232 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Etapa 3. [Metoxi(tetrahidro-4H-piran-4-iliden)metoxi]trimetil)silano

A una solución agitada de diisopropilamina (5,2 ml, 37 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota *n*-butil litio (1,6 M en hexano, 21 ml, 34 mmol) a 0 °C y se agitó durante 20 min. Se añadió a la mezcla a -40 °C una mezcla de tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (4,5 g, 31 mmol) y cloruro de trimetilsililo (4,3 ml, 34 mmol), luego se añadió a la mezcla cloruro de trimetilsililo (0,4 ml, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los componentes volátiles se eliminaron por evaporación y la mezcla residual se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando con hexano. El filtrado se evaporó dando 6,9 g (cuant.) del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo transparente.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,64-3,59 (4 H, m), 3,52 (3 H, s), 2,24 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 2,15 (2 H, t, J = 5,4 Hz), 0,22 (9 H, s).

25 Etapa 4. 4-{[4-(Hidroximetil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

A una mezcla agitada de piperidin-4-ilmetanol (5,0 g, 43,4 mmol), cloruro de *t*-butildimetilsililo (7,2 g, 47,8 mmol), y trietilamina (7,3 ml, 52,1 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (530 mg, 4,3 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C durante 2 h, se añadieron 50 ml de agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml x 3) y los extractos se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío dando 10,2 g de un aceite bruto. El aceite residual se disolvió con 86 ml de etanol, y se añadieron a la solución carbonato potásico (7,2 g, 52,1 mmol) y paraformaldehído (1,56 g, 52,1 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío dando un aceite amarillo. El aceite residual se disolvió con 45 ml de acetonitrilo y se añadió a la solución cloruro de magnesio (414 mg, 4,3 mmol). se añadió a la mezcla a 0 °C [metoxi(tetrahidro-4*H*-piran-4-iliden)metoxi](trimetil)silano (11,3 g, 52,1 mmol, Ejemplo 1, etapa 3). Después de agitarse a 0 °C durante 20 h, se añadieron a la mezcla 100 ml de ácido clorhídrico 2N. La mezcla se agitó durante 30 min y se lavó con éter dietílico (100 ml x 2). La fase acuosa se neutralizó con amoníaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Los extractos se reunieron y se secaron sulfato de sodio y se concentraron a vacío dando un aceite amarillo. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoníaco acuoso 400: 10: 1) dando 6,8 g (41 %) del compuesto del epígrafe como un sólido céreo incoloro.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,75-3,90 (2 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,40-3,55 (4 H, m), 2,73 (2 H, m), 2,49 (2 H, m), 2,10-2,25 (2 H, m), 1,95-2,10 (2 H, m), 1,50-1,70 (4H, m), 1,30-1,50 (2H, m), 1,10-1,30 (2 H, m). EM (IEP) m/z: 272 (M+H) $^{+}$ .

# Etapa 5. 4-{[4-({[4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol (230 mg, 1 mmol, Ejemplo 1, etapa 2), 4-{[4-(hidroximetil}piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (270 mg, 1 mmol, Ejemplo 1, etapa 4) y cianometiltributilfosforano (400 mg, 1,5 mmol) en tolueno (1,0 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró a vacío dando un aceite marrón oscuro. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2 : 1) dando 250 mg (51 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,44 (1 H, dd, J= 7,9, 8,4 Hz), 7,12 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,49 (2 H, q, J= 8,1 Hz), 4,24 (2 H, d, J= 6,4 Hz), 3,88-3,78 (2 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,54-3,41 (2 H, m), 2,83-2,71 (2 H, m), 2,52 (2 H, s), 2,35-1,29 (11 H, m).

60 EM (IEP) m/z: 487 (M+H)<sup>+</sup>.

30

35

40

45

# Etapa 6. Ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

Una mezcla de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (89 mg, 0,18 mmol, Ejemplo 1, Etapa 5) en tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml) y hidróxido

de sodio acuoso 2N (1 ml) se agitó a 70 °C durante 17 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2N (1 ml) y el precipitado formado se filtró. El precipitado se trituró con éter dietílico dando 50 mg (58 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

5 RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,59 (1 H, dd, J= 8,1, 8,4 Hz), 7,25 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,94 (1 H, d, J= 8,1 Hz), 4,93 (2 H, q, J = 8.7 Hz), 4.19 (2 H, d, <math>J = 5.9 Hz), 3.75 - 3.62 (2 H, m), 3.48 - 3.30 (2 H, m), 2.90 - 2.74 (2 H, m), 2.50 (2 H, s), 2.29 - 2.74 (2 H, m), 2.50 (2 H, s), 2.29 - 2.74 (2 H, m), 2.50 (2 H, s), 2.29 - 2.74 (2 H, m), 2.50 (2 H, s), 2.29 - 2.74 (2 H, m), 2.50 (2 H, s), 2.29 - 2.74 (2 H, m), 2.50 (2 H, m), 2,13 (2 H, m), 1,94-1,23 (9 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>, 471 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 171,7 °C.

IR (KBr) v: 2950, 1617, 1527, 1188, 1113 cm<sup>1</sup>. 10

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>3</sub>: C, 55,93; H, 5,76; N, 5,93. Encontrado: C, 55,72; H, 5,78; N, 5,80.

#### **EJEMPLO 2:**

15

20

25

45

55

Ácido 1-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclobutanocarboxílico

# Etapa 1. 4-({[4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol (0,1,2 g, 0,50 mmol, Ejemplo 1, etapa 2), 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,13 g, 0,60 mmol) y (tributilfosforaniliden)malonato de dimetilo (0,32 g, 1,0 mmol, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1597-1600) en tolueno (0,5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1) dando 0,14 g (65 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 (1 H, dd, *J*= 7,9, 8,6 Hz), 7,12 (1 H, d, *J*= 8,6 Hz), 6,60 (1 H, d, *J*= 7,9 Hz), 4,48 (2 H, q, *J*= 7,9 Hz), 4,33-4,06 (4 H, m), 2,85-2,68 (2 H, m), 2,18-1,97 (1 H, m), 1,89-1,77 (2 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,44-1,22 (2 H. m).

EM (IEP) m/z: 331 (M-CO<sub>2</sub>Bu<sup>t</sup>+H)<sup>+</sup>. 30 TLC Rf: 0,2 (acetato de etilo/hexano 4:1)

## Etapa 2. 3-(Piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol

35 A una mezcla agitada de 4-({[4-(2.2.2-trifluoroetoxi)-1.2-benzisoxazol-3-illoxi}metil)-piperidin-1-carboxilato de tercbutilo (3,0 g, 6,96 mmol, Ejemplo 2, Etapa 1) en cloruro de hidrógeno al 10 % en metanol (100 ml) se añadió ácido clorhídrico (3,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró a vacío dando un sólido. El sólido residual se disolvió con aqua y diclorometano. Se añadió amoníaco acuoso saturado a la mezcla y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Los extractos se reunieron y se secaron 40 sulfato de sodio y se concentró a vacío dando 2,31 g (cuant.) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,44 (1 H, t, J= 8,5 Hz), 7,13 (1 H, d, J= 8,5 Hz), 6,61 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,50 (2 H, q, J = 7,9 Hz), 4,26 (2 H, d, J = 6.6Hz), 3,15 (2 H, ancho), 2,67 (2 H, m), 2,05 (1 H, m) 1,73 - 1,93 (3 H, m), 1,33 (2 H, m). EM (IEP) m/z: 331 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3. 1-{[4-({[4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclobutano-carboxilato de metilo

A una mezcla agitada de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol (0,33 g, 1,0 mmol, Ejemplo 50 2, Etapa 2) y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (0,17 g, 1,2 mmol, J. Org. Chem. 1993, 58, 6843-6850) en diclorometano (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.42 g. 2.0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió a la mezcla hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). El extracto reunido se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando 0,46 g (cuant.) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,43 (1 H, dd, J= 7,9, 8,4 Hz), 7,12 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,49 (2 H, q, J = 8.1 Hz, 4,23 (2 H, d, J = 6.6 Hz), 3,88-3,78 (2 H, m), 3,71 (3 H, s), 2,89-2,77 (2 H, m), 2,72 (2 H, s), 2,51-1,69 (9 H, m), 1,45-1,25 (2H, m).

60 Etapa 4. Ácido 1-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclobutanocarboxílico El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 1-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclobutanocarboxilato de metilo (0,46 g, 1,0 mmol, Ejemplo 2, Etapa 3) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,59 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,93 (2 H, q, J= 8,7 Hz), 4,20 (2 H, d, J= 6,3 Hz), 2,96-2,82 (2 H, m), 2,73 (2 H, s), 2,37-2,11 (4 H, m), 2,02-1,70 (7 H, m), 1.42-1.20 (2 H, m).

10 No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 443 (M+H)<sup>+</sup>, 441 (M-H)<sup>+</sup>. p.f.: 164,9 °C.

IR (KBr) v: 3404, 2951, 1617, 1534, 1161, 1117 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para  $C_{21}H_{25}N_2O_5F_3\cdot H_2O$ : C, 54,78; H, 5,91; N, 6,08. Encontrado: C, 54,61; H, 5,90; N, 6,14.

#### 15 **EJEMPLO 3**:

5

25

35

50

## Ácido 2,2-dimetil-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil-piperidin-1-il]propanoico

## 20 Etapa 1. 2,2-Dimetil-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil-piperidin-1-il]propanoato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 en el Ejemplo 2 usando 2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (0,16 g, 1,2 mmol, Tetrahedron Asymmetry 2003, 14, 3371-3378) en lugar de 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,43 (1 H, dd, J= 7,9, 8,4 Hz), 7,12 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,49 (2 H, q, J=7,9 Hz), 4,24 (2 H, d, J= 6,4 Hz), 3,66 (3 H, s), 2,88-2,77 (2 H, m), 2,49 (2 H, s), 2,30-1,67 (5 H, m), 1,51-1,31 (2 H, m), 1,17 (6H, s).

## 30 <u>Etapa 2. 2,2-Ácido dimetil-3-4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]propanoico</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 en el Ejemplo 1 usando 2,2-dimetil-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]propanoato de metilo (0,40 g, 1,0 mmol, Ejemplo 3, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,59 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,93 (2 H, q, J= 8,7 Hz), 4,20 (2 H, d, J= 5,9 Hz), 2,94-2,81 (2 H, m), 2,46 (2 H, s), 2,32-2,15 (2 H, m), 1,89-1,64 (3 H, m), 1,49-1,26 (2 H, m), 1,07 (6 H, s).

40 No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 431 (M+H)<sup>+</sup>, 429 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 129,2 °C.

IR (KBr) v: 3395, 2961, 1617, 1534, 1160, 1116 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 53,57; H, 6,07; N, 6,25. Encontrado: C, 53,66; H, 6,07; N, 6,33.

#### 45 **EJEMPLO 4**:

# <u>Ácido</u> <u>trans-4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxílico</u>

 $\underline{\text{Etapa}} \quad 1. \quad \textit{trans-4-} \\ \underbrace{\text{[4-([4-(2,2,2-\text{Trifluoroetoxi})-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi]metil)-piperidin-1-il]metil]} \\ \text{carboxilato de metilo}$ 

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 en el Ejemplo 2

usando *trans*-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (0,24 g, 1,4 mmol, documento JP 49048639) en lugar de 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,44 (1 H, dd, J = 7,9, 8,4 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,49 (2 H, q, J = 8,1 Hz), 4,26 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,66 (3 H, s), 3,02-2,84 (2 H, m), 2,36-1,33 (17 H, m), 1,11-1,82 (2 H, m).

Etapa 2. Ácido <u>trans-4-{[4-({[4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]metil}ciclo-hexanocarboxílico</u>

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 en el Ejemplo 1 usando *trans*-4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxilato de metilo (1,0 mmol, Ejemplo 4, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.
- 15 RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,59 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,93 (2 H, q, J= 8,7 Hz), 4,20 (2 H, d, J= 5,8 Hz), 2,91-2,75 (2 H, m), 2,17-1,99 (3 H, m), 1,95-1,65 (9 H, m), 1,56-1,16 (5 H, m), 0,95-0,72 (2 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 471 (M+H)<sup>+</sup>, 469 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 158,0 °C.

20 IR (KBr) v: 3422, 2934, 1617, 1534, 1161, 1114 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>: C, 58,27; H, 6,25; N, 5,91. Encontrado: C, 58,00; H, 6,21; N, 5,84.

#### **EJEMPLO 5:**

5

25

30

35

45

# <u>Ácido 4-{2-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-7-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico</u>

Etapa 1. 4-{2-[4-({[4-(2,2,2-Trifluoroetoxil-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 en el Ejemplo 2 usando 4-(2-oxoetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (0,29 g, 1,6 mmol, documento WO 2004/043958) en lugar de 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,43 (1 H, dd, J= 7,9, 8,4 Hz), 7,12 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,49 (2 H, q, J= 8,1 Hz), 4,25 (2 H, d, J= 7,8 Hz), 3,92-3,70 (5 H, m), 3,55-3,38 (2 H, m), 3,05-2,89 (2 H, m), 2,38-1,34 (15 H, m).

Etapa 2. Ácido 4-{2-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 en el Ejemplo 1 usando 4-{2-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (1,0 mmol, Ejemplo 5, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,59 (1 H, dd, J= 8,1, 8,4 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,93 (2 H, q, J= 8,7 Hz), 4,20 (2 H, d, J= 6,3 Hz), 3,78-3,60 (2 H, m), 3,45-3,30 (2 H, m), 3,00-2,86 (2 H, m), 2,38-2,23 (2 H, m), 2,08-1,60 (9 H, m), 1,52-1,21 (4 H, m).

50 No se observó una señal debida a  $CO_2H$ . EM (IEP) m/z: 487 (M+H) $^+$ , 485 (M-H) $^-$ . p.f.: 220,5 °C. IR (KBr) v: 3414, 2934, 1617, 1560, 1160, 1118 cm $^{-1}$ . Análisis calculado para  $C_{23}H_{29}N_2O_6F_3$ : C, 56,78; H, 6,01; N, 5,76. Encontrado: C, 56,64; H, 6,02; N, 5,69.

## 55 **EJEMPLO 6**:

Ácido 2,2-difluoro-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]propanoico

#### Etapa 1. 2,2-Difluoro-3-[4-({[4-2,2,2-trifluoroetoxil-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]propanoato de etilo

5 Una mezcla de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol (0,51 g, 1,5 mmol, Ejemplo 2, Etapa 2) y 1*H*-benztriazol-1-metanol (0,22 g, 1,5 mmol) en etanol (6 ml) se agitó a 50 °C durante 20 min. La mezcla se concentró a vacío dando un sólido. El sólido residual se disolvió con tetrahidrofurano (2 ml) y esta solución se añadió a una mezcla de polvo de cinc (0,20 g, 3,0 mmol), cloruro de trimetilsililo (0,19 ml, 1,5 mmol), y bromodifluoroacetato de etilo (0,46 g, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se llevó a reflujo durante 2 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y se lavó con salmuera. El extracto reunido se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1) dando 0,34 g (49 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

15 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,44 (1 H, dd, J= 7,9, 8,4 Hz), 7,12 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,48 (2 H, q, J = 7,9 Hz), 4,35 (2 H, q, J= 7,1 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,08-2,92 (4 H, m), 2,39-2,24 (2 H, m), 2,00-1,74 (3 H, m), 1,46-1,22 (5 H, m). EM (IEP) m/z: 467 (M+H) $^{+}$ .

# Etapa 2. Ácido 2,2-difluoro-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]propanoico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 en el Ejemplo 1 usando 2,2-difluoro-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]propanoato de etilo (0,43 g, 0,92 mmol, Ejemplo 6, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,60 (1 H, dd, J= 8,1, 8,4 Hz), 7,26 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,95 (2 H, q, J = 8,7 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,46-3,19 (4 H, m), 2,83-2,67 (2 H, m), 2,09-1,79 (3 H, m), 1,58-1,35 (2 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 439 (M+H)<sup>+</sup>, 437 (M-H)<sup>-</sup>.

p.f.: 227,1 °C.

20

25

30

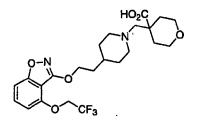
40

IR (KBr) v: 3414, 2969, 1669, 1540, 1189, 1154 cm<sup>-1</sup>.

35 Análisis calculado para  $C_{18}H_{19}N_2O_5F_5$ : C, 49,32; H, 4,37; N, 6,39. Encontrado: C, 48,93; H, 4,32; N, 6,23.

## **EJEMPLO 7:**

# Ácido 4-{[4-(2-{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}etil)piperidin-1-il]metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico



# Etapa 1. 4-(Benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando 2-(benciloxi)-6-hidroxibenzoato de metilo en lugar de 2-hidroxil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzoato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12,19 (1 H, ancho), 7,3-7,6 (6 H, m), 7,10 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,90 (1 H, t, J= 8,4 Hz), 5,28 (2 H, s).

50 EM (IEP) m/z: 240 (M-H)<sup>+</sup>.

Etapa 2. 4-(2-{[4-(Benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il}etil)pipedirin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,2 ml, 17 mmol) a una mezcla de 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol (2,7 g, 11 mmol, Ejemplo 7, Etapa 1), 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 14 mmol) y trifenilfosfina (4,3 g, 17 mmol) en tolueno (11 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró a vacío dando un aceite amarillo. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1) dando 3,8 g (76 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,55-7,30 (6 H, m), 7,02 (1 H, d, J= 8,6 Hz), 6,68 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 5,21 (2 H, s), 4,47 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 4,20-3,95 (2 H, m), 2,72-2,54 (2 H, m), 1,88-1,61 (5 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,34-1,05 (2 H, m).

## 10 Etapa 3. 4-(Benciloxi)-3-(2-piperidin-4-iletoxi)-1,2-benzisoxazol

5

15

25

30

45

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-(2-{[4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN de  $^{1}$ H (CDCl $_{3}$ )  $\delta$ : 7,55-7,30 (6 H, m), 7,02 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,68 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 5,20 (2 H, s), 4,47 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 3,20-3,08 (2 H, m), 2,67-2,52 (2 H, m), 1,90-1,61 (5 H, m), 1,43-1,22 (2 H, m). No se observó una señal debida a N $\underline{\text{H}}$ . EM (IEP) m/z: 353 (M+H) $^{\dagger}$ .

# 20 <u>Etapa 4. 4-(Benciloxi)-3-{2-[1-(etoximetil)piperidin-4-il]etoxi}-1,2-benzisoxazol</u>

A una mezcla agitada de 4-(benciloxi)-3-(2-piperidin-4-iletoxi)-1,2-benzisoxazol (3,1 g, 8,4 mmol, Ejemplo 7, Etapa 3) y carbonato potásico (1,2 g, 8,4 mmol) en etanol (16,0 ml) se añadió paraformaldehído (0,28 g, 9,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 14 h, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a vacío dando 3,4 g (cuant.) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,54-7,30 (6 H, m), 7,02 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 6,67 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 5,22 (2 H, s), 4,47 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 4,07 (2 H, s), 3,50 (2 H, q, J = 7,3 Hz), 2,95-2,83 (2 H, m), 2,50-2,35 (2 H, m), 1,96-1,48 (5 H, m), 1,10 (5 H, m).

Etapa 5. 4-{[4-(2-{[4-(Benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}etil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

Se añadió [metoxi(tetrahidro-4*H*-piran-4-iliden)metoxi](trimetil)silano (2,2 g, 10,0 mmol, Ejemplo 1, etapa 3) a la mezcla de 4-(benciloxi)-3-{2-[1-(etoximetil)piperidin-4-il]etoxi}-1,2-benzisoxazol (3,4 g, 8,4 mmol, Ejemplo 7, etapa 4) y cloruro de magnesio (40 mg, 0,42 mmol) en acetonitrilo (16,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:3) dando 3,2 g (75 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,53-7,28 (6 H, m), 7,02 (1 H, d, J= 8,6 Hz), 6,67 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 5,22 (2 H, s), 4,45 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,87-3,76 (2 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,54-3,39 (2 H, m), 2,73-2,63 (2 H, m), 2,46 (2 H, s), 2,20-1,97 (4 H, m), 1,86-1,17 (9 H, m). EM (IEP) m/z: 509 (M+H) $^{+}$ .

<u>Etapa 6. 4-[(4-{2-[(4-Hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de</u> metilo

Una mezcla de 4-{[4-(2-{[4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}etil)piperidin-1-il]-metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (3,2 g, 6,3 mmol, Ejemplo 7, etapa 5) y Pd al 10 %-C (0,30 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 3:1 hasta 3:2) dando 2,2 g (83 %) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 6,96 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 6,65 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,50 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 3,89-3,76 (2 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,55-3,40 (2 H, m), 2,78-2,65 (2 H, m), 2,48 (2 H, s), 2,27-1,97 (4 H, m), 1,89-1,17 (9 H, m).

No se observó una señal debida a OH.

60 EM (IEP) m/z: 419  $(M+H)^{+}$ , 417  $(M-H)^{-}$ .

Etapa 7. 4-{[4-(2-{[4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}etil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

A una mezcla agitada de 4-[(4-{2-[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil}piperidin-1-il)-metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (0,63 g, 1,5 mmol, Ejemplo 7, etapa 6) y carbonato potásico en *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml)

se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,26 ml, 1,8 mmol) a 70 °C. Después de agitarse a 70 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y se lavó con agua y salmuera. Los extractos se reunieron y se secaron sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando un aceite amarillo. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1) dando 0,69 g (92 %) del compuesto del epígrafe como un aceite viscoso incoloro.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,44 (1 H, dd, J= 7,9, 8,6 Hz), 7,12 (1 H, d, J= 8,6 Hz), 6,61 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,57-4,40 (4 H, m), 3,89-3,77 (2 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,54-3,39 (2 H, m), 2,77-2,65 (2 H, m), 2,48 (2 H, s), 2,26-1,99 (4 H, m), 1,84-1,18 (9 H, m).

10 EM (IEP) m/z: 501 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Etapa 8. Ácido 4-{[4-(2-{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi]etil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-{[4-(2-{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}etil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (0,69 g, 1,4 mmol, Ejemplo 7, Etapa 7) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo.
- 20 RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,59 (1 H, dd, J = 7,9, 8,6 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,93 (2 H, q, J = 8,6 Hz), 4,38 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,75-3,61 (2 H, m), 3,47-3,32 (2 H, m), 2,86-2,73 (2 H, m), 2,47 (2 H, s), 2,23-2,07 (2 H, m), 1,90-1,11 (11 H, m). No se observó una señal debida a  $CO_2H$ .

EM (IEP) m/z: 487 (M+H)<sup>+</sup>, 485 (M-H)<sup>-</sup>

25 p.f.: 176,6 °C.

IR (KBr) v: 2954, 1617, 1536, 1262 1108 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>3</sub>: C, 56,78; H, 6,01; N, 5,76. Encontrado: C, 56,69; H, 6,07; N, 5,83.

#### **EJEMPLO 8**

30 <u>1-[(4-Hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidinio y su sal p-toluenosulfonato</u>

35 Etapa 1. 2-Hidroxi-6-isobutoxibenzoato de metilo

Una mezcla de 5-hidroxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-4-ona (880 mg, 4,53 mmol), carbonato potásico (1,89 g, 13,7 mmol) y yoduro de isobutilo (0,52 ml, 4,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) en un tubo herméticamente cerrado se agitó a 80 °C. Después de agitarse durante 8 h, se añadieron a la mezcla otros reaccionantes (carbonato potásico: 2,0 g, 14 mmol; bromuro de isobutilo: 1,0 ml, 9,2 mmol), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 10 h. Después de enfriar hasta 80 °C, se añadió metanol (3 ml) a la mezcla, y la mezcla se agitó otras 15 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando 836 mg (82 %) del compuesto del epígrafe as un sólido.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11,50 (1 H, s), 7,30 (1 H, t, J= 8,3 Hz), 6,57 (1 H, dd, J = 8,3, 0,9 Hz), 6,38 (1 H, d, J= 8,3 Hz), 3,94 (3 H, s), 3,76 (2 H, d, J= 6,3 Hz), 2,12 (1 H, nonatete, J= 6,6 Hz), 1,06 (6 H, d, J= 6,8 Hz). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:4) Rf: 0,67.

50 Etapa 2. 4-Isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-ol

A una solución de 2-hidroxi-6-isobutoxibenzoato de metilo (836 mg, 3,73 mmol, Ejemplo 8, etapa 1) y clorhidrato de hidroxilamina (412 mg, 5,93 mmol) en metanol (10 ml) se añadió hidróxido de potasio (1,03 g, 18,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche se añadieron a la mezcla otros reaccionantes (clorhidrato de hidroxilamina: 506 mg, 7,28 mmol; hidróxido de potasio: 442 mg, 7,88 mmol) se añadieron a la mezcla, y se continuó agitando durante 2 días. El disolvente se evaporó, y el sólido residual se acidificó con ácido clorhídrico 2N. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío dando 850 mg de producto bruto, que se usó para la etapa siguiente sin posterior purificación.

60

55

40

A una solución del producto bruto anterior (850 mg, 3,77 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,32 g, 8,14 mmol) como una suspensión en tetrahidrofurano (4 ml) a 70 °C. Después de agitarse durante 5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, y el sólido residual se disolvió en acetato de etilo. El producto se extrajo cinco veces con una solución acuosa de carbonato potásico al 5 % y hidrogenocarbonato de sodio al 5 %. La solución acuosa reunida se acidificó con ácido clorhídrico 2N y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío dando el compuesto del epígrafe (327 mg, 42 %) como un sólido amarillo pálido.

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 (1 H, t, *J*= 8,2 Hz), 6,96 (1 H, d, *J*= 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, *J*= 7,9 Hz), 3,91 (2 H, d, *J*= 6,6 Hz), 2,23 (1 H, nonatete, *J*= 6,6 Hz), 1,09 (6 H, d, *J*= 6,6 Hz).

No se observó una señal debida a O<u>H</u>.

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:2) Rf: 0,36.

15 Etapa 3. 4-{[(4-lsobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 7 usando 4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-ol (Ejemplo 8, Etapa 2) y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol y 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J= 8,2 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,28 (2 H, d, J= 6,3 Hz), 4,17 (2 H, d ancho, J = 12,2 Hz), 3,85 (2 H, d, J= 6,3 Hz), 2,76 (2 H, t ancho, J = 12,4 Hz), 2,20-1,95 (2 H, m), 1,85 (2 H, d ancho, J = 12,2 Hz), 1,47 (9 H, s), 1,40 (2 H, m), 1,07 (6 H, d, J = 6,8 Hz). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:2) Rf: 0,71.

Etapa 4. Cloruro de 4-{[(Isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio

A un matraz que contenía 4-{[(4-isobutioxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (98,2 mg, 0,24 mmol, Ejemplo 1, etapa 3) se añadió solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 h, se evaporó el disolvente y el sólido residual se lavó con acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe (62,4 mg, 75 %) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,40 (1 H, t, *J*= 8,2 Hz), 6,97 (1 H, d, *J*= 8,4 Hz), 6,56 (1 H, d, *J*= 7,9 Hz), 4,32 (2 H, d, *J*= 7,1 Hz), 3,85 (2 H, d, *J*= 6,4 Hz), 3,57 (2 H, d ancho, *J* = 12,7 Hz), 2,94 (2 H, dt, *J*= 12,5 Hz, 2,5 Hz), 2,35-2,05 (4 H, m), 1,82 (2 H, m), 1,06 (6 H, d. *J* = 6,8 Hz).

No ser observaron señales debidas a N<u>H</u> y <u>H</u>Cl. EM (IEP) m/z: 305 (M-Cl)<sup>+</sup>.

20

25

35

40

60

IR (KBr) v: 2963, 1612, 1533, 1433, 1369, 1286, 1096, 1082, 995 cm<sup>-1</sup>.

Anàlisis calculado para  $C_{17}H_{24}N_2O_3 \cdot HCI \cdot 0.2 H_2O$ : C, 59,28; H, 7,43; N, 8,13. Encontrado: C, 59,14; H, 7,24; N, 7,98.

Etapa 5. 4-[(4-[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-metil]-tetrahidro-2H-piran-4-ol

- Una solución de cloruro de 4-{[(isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio (40,9 mg, 0,120 mmol, Ejemplo 8, etapa 4), 1,6-dioxaspiro[2,5]octano (30,4 mg, 0,266 mmol, *Phosphorus and Sulfur and Related Elements* **1984**, 19, 113) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,58 mmol) en etanol (1 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, y el aceite residual se purificó por cromatografía en columna de gel NH (hexano/acetato de etilo 4:1) dando 34,0 mg (68 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.
- 50 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (1 H, t, *J*= 8,2 Hz), 6,97 (1 H, d, *J*= 8,2 Hz), 6,56 (1 H, d, *J*= 8,1 Hz), 4,27 (2 H, d, *J*= 5,9 Hz), 3,86 (2 H, d, *J*= 6,3 Hz), 3,82-3,72 (4 H, m), 2,93 (2 H, d ancho, *J* = 11,4 Hz), 2,42 (2 H, td, *J*= 11,5 Hz, 1,5 Hz), 2,34 (2 H, s), 2,15 (1 H, nonatete, *J*= 6,6 Hz), 2,00-1,75 (3 H, m), 1,65-1,40 (6 H, m), 1,09 (6 H, d, *J* = 6,6 Hz).
- Etapa 6. *p*-Toluenosulfonato de 1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]-55 metil}piperidinio

Se disolvió 4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (34,0 mg, 0,0812 mmol, Ejemplo 8, etapa 5) en acetato de etilo (aproximadamente 0,3 ml). A esta solución se añadió una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (21,7 mg, 0,11 mmol) en acetato de etilo (2 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 30 min, el precipitado blanco resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo proporcionando 45 mg (93 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco pulverulento.

La RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> mostró dos grupos de señales en una relación aproximada de 3:1. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,0 (0,2 H, s ancho), 9,80 (0,7 H, s ancho), 7,76 (2 H, d, *J*= 8,2 Hz), 7,40 (1 H, t, *J*= 8,2 Hz), 7,18 (2 H, d, *J*= 8,4 H), 6,98 (1 H, d, *J*= 8,2 Hz), 6,56 (1 H, d, *J*= 8,1 Hz), 5,64 (1 H, s ancho), 4,38 (0,5 H, d, *J*= 6,6 Hz), 4,25 (1,5 H, d, *J*= 6,8 Hz), 4,00-3,53 (8 H, m), 3,32 (0,5 H, s), 3,03 (2 H, s), 2,90-2,70 (1,5 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,30-1,55 (10 H, m), 1,04 (6 H, d, J= 6,8 Hz).

EM (IEP) m/z: 419 (M-TsO)<sup>+</sup>, 171 (TsO)<sup>-</sup>. p.f.: 161,8 °C.

IR (KBr) v: 3513, 3028, 2959, 1614, 1533, i 435, 1371, 1285, 1094, 1037, 1013, 783 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para  $C_{23}H_{34}N_2O_5$   $C_7H_8O_3S$   $H_2O$ : C, 59,19; H, 7,29; N, 4,60. Encontrado: C, 58,89; H, 7,23; N, 4,57.

#### **EJEMPLO 9**

5

10

20

25

45

50

55

## Ácido 1-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclopentano-carboxílico

# Etapa 1. 2-Hidroxi-6-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1 usando cloruro de 4-metoxibencilo en lugar de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11,48 (1 H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,33 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,61 (1 H, dd, J = 8,4, 1,0 Hz), 6,49 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 5,05 (2 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,83 (3 H, s). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:4) Rf: 0,44.

#### Etapa 2.4-[(4-Metoxibencil)oxil-1.2-benzisoxazol-3-ol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 8 usando 2-hidroxi-6-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato de metilo (Ejemplo 9, Etapa 1) en lugar de 2-hidroxi-6-isobutoxibenzoato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,48 (1 H, t, J= 8,2 Hz), 7,43 (2 H, d, J= 8,7 Hz), 7,06 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,97 (2 H, d, J= 8,6 Hz), 6,85 (1 H, d, J= 8,1 Hz), 5,18 (2 H, s), 3,76 (3 H, s). No se observó una señal debida a OH.

30 TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) Rf: 0,28.

# Etapa 3. 1-{[4-(Hidroximetil)piperidin-1-il]metil}ciclopentanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando piperidin-4-ilmetanol y 1-formilciclopentanocarboxilato de metilo (Synthesis, 1997, 32) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,66 (3 H, s), 3,46 (2 H, d, J= 6,4 Hz), 2,81-2,77 (2 H, m), 2,56 (2 H, s), 2,11-2,02 (4 H, m), 1,71-1,51 (8 H, m), 1,50-1,11 (3 H, m).

40 No se observó una señal debida a OH. EM (IEP) m/z: 256 (M+H)<sup>+</sup>.

# $\underline{\text{Etapa 4. 1-(\{4-[(4-Metoxibencil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il\}oxi)}} \underline{\text{metilo}} \\ \text{1-(\{4-[(4-Metoxibencil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il\}oxi)} \\ \text{1-(\{4-[(4-Metoxibencil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi)} \\ \text{1-(\{4-[(4-Metoxibencil)oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi)} \\ \text{1-(\{4-[(4-Metoxibencil)oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi)} \\ \text{1-(\{4-[(4-Metoxibencil)oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi)} \\ \text{1-(\{4-[(4-Metoxibencil)oxi)-1,2-benzi$

A una solución de 4-[(4-metoxibencil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-ol (100 mg, 0,369 mmol, Ejemplo 9, etapa 2) y 1-[[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}ciclopentanocarboxilato de metilo (141 mg, 0,553 mmol, Ejemplo 9, etapa 3) en tolueno (2,5 ml) se añadió cianometilentributilfosforano (178 mg, 0,737 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró a vacío dando un aceite marrón oscuro. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:2 hasta 3:2) dando 116 mg (62 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,42-7,37 (3 H, m), 7,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,94-6,89 (2 H, m), 6,66 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,21 (2 H, d, J= 7,0 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,67 (3 H, s), 2,82-2,78 (2 H, m), 2,58 (2 H, s), 2,13-2,05 (4 H, m), 1,93-1,70 (4 H, m), 1,65-1,53 (7 H, m), 1,38-1,24 (2 H, m).

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:3) Rf: 0,35.

## Etapa 5. 1-[(4-{[(4-Hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-il)metil]ciclopentano-carboxilato de metilo

60 El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 7 usando

1-({4-[(4-metoxibencil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)ciclopentanocarboxilato de metilo (Ejemplo 9, Etapa 4) en lugar de 4-{[4-(2-{[4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}etil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

5 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, dd, J= 7,9, 8,4 Hz), 6,96 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,56 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,30 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 3,67 (3 H, s), 2,89-2,78 (2 H, m), 2,59 (2 H, s), 2,20-1,22 (15 H, m). No se observó una señal debida a OH.

#### Etapa 6. 1-[(4-{[(4-|sobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclopentano-carboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 9 usando 1-[(4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclopentanocarboxilato de metilo (Ejemplo 9, Etapa 5) y alcohol isobutílico en lugar de 4-[(4-metoxibencil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-ol y 1-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}ciclopentanocarboxilato de metilo.

RMN de  ${}^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 8,4 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 3,84 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 3,67 (3 H, s), 2,87-2,77 (2 H, m), 2,58 (2 H, s), 2,21-2,01 (5 H, m), 1,95-1,24 (11 H, m), 1,08 (6 H, d, J = 7,3 Hz). EM (IEP) m/z: 445 (M+H) $^{+}$ .

# Etapa 7. Ácido 1-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il)metil]ciclopentanocarboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 1-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclopentanocarboxilato de metilo (Ejemplo 9, Etapa 6) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,20 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,90 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 2,98-2,87 (2 H, m), 2,59 (s, 2H), 2,27-1,20 (16 H, m), 1,03 (6 H, d, J = 6,6 Hz).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 431 (M+H)<sup>+</sup>, 429 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 156,3 °C.

IR (KBr) v: 3449, 2951, 1611, 1529, 1369 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.H<sub>2</sub>O: C, 64,26; H, 8,09; N, 6,25. Encontrado: C, 64,48; H, 8,31; N, 6,25.

# EJEMPLO 10:

10

15

20

25

30

35

40

45

60

# <u>Ácido 4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico</u>

## Etapa 1. 4-Isobutoxi-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 8, Etapa 3) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, dd, J = 7,9, 8,4 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,25 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 3,86 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 3,20-3,09 (2 H, m), 2,75-2,60 (2 H, m), 2,25-1,82 (4 H, m), 1,42-1,23 (2 H, m), 1,08 (6 H, d, J = 6,8 Hz).

No ser observó señal debida a NH.

## Etapa 2. 3-{[1-(Etoximetil)piperidin-4-il]metoxi}-4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 7 usando 4-isobutoxi-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 10, Etapa 1) en lugar de 4-(benciloxi)-3-(2-piperidin-4-iletoxi)-1,2-benzisoxazol.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 8,6 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,25 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,11 (2 H, s), 3,85 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,52 (2 H, q, J = 6,6 Hz), 3,03-2,88 (2 H, m), 2,60-2,41 (2 H, m), 2,23-1,14 (9 H, m), 1,08 (6 H, d, J = 7,3 Hz).

Etapa 3. 4-[(4-{[(4-lsobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

5 El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 7 usando 3-{[1-(etoximetil)piperidin-4-il]metoxi}-4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 10, Etapa 2) en lugar de 4-(benciloxi)-3-{2-[1-(etoximetil)piperidin-4-il]etoxi}-1,2-benzisoxazol.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 8,6 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,89-3,78 (4 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,54-3,40 (2 H, m), 2,82-2,70 (2 H, m), 2,51 (2 H, s), 2,30-2,00 (5 H, m), 1,93-1,30 (7 H, m), 1,08 (6 H, d, J = 7,3 Hz).

# Etapa 4. Ácido 4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 10, Etapa 3) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 7,9, 8,6 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,89 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,76-3,74 (2 H, m), 3,50-3,25 (2 H, m), 2,89-2,77 (2 H, m), 2,50 (2 H, s), 2,28-1,29 (12 H, m), 1,03 (6 H, d, J = 6,6 Hz).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub><u>H</u>.

25 EM (IEP) m/z: 447 (M+H)<sup>-</sup>, 445 (M-H)<sup>+</sup>. p.f.: 153,4 °C.

IR (KBr) v: 2951, 1617, 1526, 1376 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 64,55; H, 7,67; N, 6,27. Encontrado: C, 64,50; H, 7,82; N, 6,16.

#### **EJEMPLO 11:**

15

20

35

40

45

50

55

60

### 30 Ácido 3-(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropanoico

### Etapa 1. 3-(4-{[(4-Isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-isobutoxi-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 10, Etapa 1) y 2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (0,96 mg, 0,74 mmol, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 3371-3378) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y metilo 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 8,4 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 3,85 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 3,66 (3 H, s), 2,86-2,76 (2 H, m), 2,49 (2 H, s), 2,28-2,08 (3 H, m), 1,94-1,68 (3 H, m), 1,52-1,33 (2 H, m), 1,17 (6 H, s), 1,08 (6 H, d, J = 6,8 Hz). EM (IEP) m/z: 419 (M+H) $^{+}$ .

### Etapa 2. Ácido 3-(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropanoico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 3-(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Ejemplo 11, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}-metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,78 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 3,89 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 2,94-2,82 (2 H, m), 2,46 (2 H, s), 2,30-1,98 (3 H, m), 1,87-1,64 (3 H, m), 1,54-1,31 (2 H, m), 1,07 (6 H, s), 1,03 (6 H, d, J = 6,8 Hz).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 405 (M+H)<sup>+</sup>, 403 (M-H)'. p.f.: 123,7 °C.

IR (KBr) v: 3414, 2966, 1612, 1535, 1350 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·0,37H<sub>2</sub>O: C, 64,27; H, 8,03; N, 6,81. Encontrado: C, 64,65; H, 8,43; N, 6,68.

### EJEMPLO 12:

## Ácido 1-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxílico

### 5 Etapa 1. 1-[(4-{[(4-Isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-isobutoxi-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 10, Etapa 1) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol.

10 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 8,4 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,85 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 3,71 (3 H, s), 2,86-2,75 (2 H, m), 2,71 (2 H, s), 2,50-2,36 (2 H, m), 2,23-1,70 (10 H, m), 1,46-1,25 (2 H, m), 1,07 (6 H, d, J = 6,8 Hz). EM (IEP) m/z: 431 (M+H) $^{+}$ .

### Etapa 2. Ácido 1-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 1-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclobutano-carboxilato de metilo (Ejemplo 12, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,78 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,89 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 2,96-2,83 (2 H, m), 2,73 (2 H, s), 2,36-1,70 (12 H, m), 1,47-1,26 (2 H, m), 1,02 (6 H, d, J = 6,8 Hz).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 417 (M+H)<sup>+</sup>, 415 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 168,8 °C.

IR (KBr) v: 3423, 2938, 1603, 1530, 1341 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 1,1H<sub>2</sub>O: C, 63,31; H, 7,90; N, 6,42. Encontrado: C, 63,49; H, 8,30; N, 6,35.

### **EJEMPLO 13:**

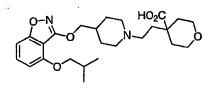
20

25

30

35

### Ácido 4-[2-(4-[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)etil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



## Etapa 1. 4-[2-(4-{[(4-Isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 40 4-isobutoxi-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 10, Etapa 1) y 4-(2-oxoetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (documento WO 2004/043958) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclopentanocarboxilato de metilo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 8: 7,38 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,90-3,76 (4 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,52-3,38 (2 H, m), 2,99-2,86 (2 H, m), 2,33-1,22 (16 H, m) 1,07 (6 H, d, J = 6,8 Hz). EM (IEP) m/z: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

### Etapa 2. Ácido 4-[2-(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-[2-(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 13, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

55

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 8,1, 8,2 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 3,90 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 3,76-3,61 (2 H, m), 3,45-3,29 (2 H, m), 3,00-2,85 (2 H, m), 2,38-2,23 (2H, m), 2,14-1,61 (10 H, m), 1,50-1,23 (4 H, m), 1,03 (6 H, d, J = 6,8 Hz).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub><u>H</u>.

EM (IEP) m/z: 461 (M+H)<sup>+</sup>, 459 (M-H)<sup>-</sup>, p.f.: 213,8 °C. IR (KBr) v: 3431, 2930, 1611, 1529, 1433, 1287 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 65,20; H, 7,88; N, 6,08. Encontrado: C, 64,82; H, 7,81; N, 6,01.

#### **EJEMPLO 14:**

10

15

20

30

50

### Ácido trans-4-[(4-[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclohexanocarboxílico

### Etapa 1. trans-4-[(4-{[(4-{sobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]-ciclohexanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-isobutoxi-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 10, Etapa 1) y *trans*-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (documento JP 49048639) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclopentanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>) 8: 7,38 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,55 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,25 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,85 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,67 (3 H, s), 2,95-2,81 (2 H, m), 2,33-1,77 (13 H, m), 1,57-1,32 (5 H, m), 1,08 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 1,03-0,80 (2 H, m).

25 Etapa 2. Ácido trans-4-[(4-[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclo-hexanocarboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando trans-4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]-ciclohexanocarboxilato de metilo (Ejemplo 14, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 7,9, 8,6 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 3,89 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 2,91-2,78 (2 H, m), 2,20-1,65 (13 H, m), 1,55-1,17 (5 H, m), 1,03 (6 H, d, J = 6,6 Hz), 0,96-0,74 (2 H, m).

No se observó una señal debida a  $CO_2H$ .

EM (IEP) m/z: 445 (M+H) +, 443 (M-H) -, p.f.: 103,3 °C.

IR (KBr) v: 3368, 2928, 1613, 1531, 1375 cm<sup>-1</sup>,

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·2,5H<sub>2</sub>O: C, 61,33; H, 8,44; N, 5,72. Encontrado: C, 61,72; H, 8,18; N, 5,68.

### 40 **EJEMPLO 15**:

## Ácido 4-[(4-{2-[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

45 <u>Etapa 1. 4-[(4-{2-[(4-lsobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 7 del Ejemplo 7 usando bromuro de isobutilo en lugar de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, dd, J = 8,6, 7,9 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,56 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,42 (2 H, t,

J = 5.9 Hz), 3,89-3,77 (4 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,53-3,39 (2 H, m), 2,76-2,65 (2 H, m), 2,48 (2 H, s), 2,23-1,99 (5 H, m), 1,83-1,44 (7 H, m), 1,36-1,17 (2 H, m), 1,08 (6 H, d, J = 6.6 Hz). EM (IEP) m/z: 475 (M+H) $^{+}$ .

5 Etapa 2. Ácido 4-[(4-{2-[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-[(4-{2-[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 15, Etapa 1) en lugar de 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 7,9, 8,6 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,36 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 3,90 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,74-3,61 (2 H, m), 3,48-3,31 (2 H, m), 2,86-2,72 (2 H, m), 2,47 (2 H, s), 2,22-1,10 (14 H, m), 1.03 (6 H, d, J = 6.6 Hz).

15 No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 461 (M+H)<sup>+</sup>, 459 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 117,8 °C.

IR (KBr) v: 3431, 2912, 1612, 1534, 1433, 1355 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 65,20; H, 7,88; N, 6,08. Encontrado: C, 65,19; H, 7,83; N, 6,02.

### 20 **EJEMPLO 16**:

10

# Ácido 4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)amino]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

## 25

### Etapa 1. 1-Fluoro-3-isobutoxibenceno

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 7 del Ejemplo 7 usando 3-fluorofenol y bromuro de isobutilo en lugar de 4-[(4-{2-[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,25-7,15 (1 H, m), 6,71-6,57 (3 H, m), 3,70 (2 H, d, J= 6,6 Hz), 2,15-2,00 (1 H, m), 1,02 (6 H, d, J = 6,8 Hz). p.e.: 80-85  $^{\circ}$ C/15 mmHg

## 35

40

45

55

30

### Etapa 2. 2-Fluoro-6-isobutoxibenzaldehído

A una solución de 1-fluoro-3-isobutoxibenceno (1,7 g, 10 mmol, Ejemplo 16, Etapa 1) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota s-BuLi (0,99 M en ciclohexano, 12 ml, 12 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió a la mezcla *N,N*-dimetilformamida (1,2 ml, 15 mmol), y la mezcla se calentó hasta -20 °C. Después de agitarse a -20 °C durante 1 h, la mezcla se inactivó con hidrogenocabonato de sodio acuoso (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con agua (30 ml). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 30:1) dando 1,2 g (61 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10,50 (1 H, s), 7,52-7,40 (1 H, m), 6,79-6,66 (2 H, m), 3,84 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 2,25-2,08 (1 H, m), 1,06 (6 H, d, J = 6,6 Hz).

### 50 <u>Etapa 3. Oxima de 2-fluoro-6-isobutoxibenzaldehído</u>

Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 50 % (1,2 ml, 15,0 mmol) a una mezcla de 2-fluoro-6-isobutoxibenzaldehído (1,2 g, 6,1 mmol, Ejemplo 16, Etapa 2) y clorhidrato de hidroxilamina (0,47 g, 6,7 mmol) en etanol (24 ml) y agua (48 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío dando un sólido. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 9:1 hasta 6:1) dando 0,99 g (77 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11,45 (1 H, s), 8,21 (1 H, s), 7,41-7,29 (1 H, m), 6,95-6,80 (2 H, m), 3,83 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 2,15-1,95 (1 H, m), 0,99 (6 H, d, J = 6,6 Hz).

### Etapa 4. Cloruro de 2-fluoro-N-hidroxi-6-isobutoxibencenocarboximidoilo

5

10

15

25

40

55

A una solución de oxima de 2-fluoro-6-isobutoxibenzaldehído (0,99 g, 6,1 mmol, Ejemplo 16, Etapa 3) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se añadió *N*-clorosuccinimina (0,63 g, 4,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y hexano (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 9:1 hasta 4:1) dando 1,04 g (90 %) del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo pálido.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,13-8,04 (1 H, m), 7,43-7,28 (1 H, m), 6,81-6,63 (2 H, m), 3,86-3,73 (2 H, m), 2,25-2,02 (1 H, m), 1,12-0,97 (6 H, m).

### Etapa 5. {[1-(Etoximetil)piperidin-4-il]metil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 7 usando (piperidin-4-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo en lugar de 4-(benciloxi)-3-(2-piperidin-4-iletoxi)-1,2-benzisoxazol.

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,60 (1 H, s ancho), 4,07 (2 H, s), 3,49 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,08-2,83 (4 H, m), 2,50-2,36 (2 H, m), 1,75-1,60 (2 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,52-1,35 (1 H, m), 1,19 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,31-1,12 (2 H, m).

#### Etapa 6. 4-[(4-{[(terc-Butoxicarbonil)amino]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 7 usando {[1-(etoximetil)piperidin-4-il]metil}carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 16, Etapa 5) en lugar de 4-(benciloxi)-3-{2-[1-(etoximetil)piperidin-4-il]etoxi}-1,2-benzisoxazol.

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,57 (1 H, s ancho), 3,84-3,78 (2 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,49-3,41 (2 H, m), 2,99-2,95 (2 H, m), 2,73-2,68 (2 H, m), 2,47 (2 H, s), 2,19-2,11 (2 H, m), 2,06-2,01 (2 H, m), 1,61-1,51 (5 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,24-1,11 (2 H, m). EM (IEP) m/z: 371 (M+H)<sup>+</sup>.

## 35 <u>Etapa 7. 4-{[4-(Aminometil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-[(4-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 16, Etapa 6) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,88-3,75 (2 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,54-3,88 (2 H, m), 2,78-2,65 (2 H, m), 2,57-2,45 (2 H, m), 2,24-1,98 (4 H, m), 1,66-1,07 (9 H, m). No se observó una señal debida a N $\underline{\text{H}}_{2}$ .

# 45 <u>Etapa 8. 4-{[4-({[(2-Fluoro-6-isobutoxifenil)(hidroxiimino)metil]amino}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo</u>

A una solución de 4-{[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (1,3 g, 4,8 mmol, Ejemplo 16, Etapa 7) y trietilamina (0,67 ml, 4,8 mmol) en etanol (10 ml) se añadió cloruro de 2-fluoro-*N*-hidroxi-6-isobutoxibencenocarboximidoilo (0,77 g, 3,1 mmol, Ejemplo 16, Etapa 4) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1,5 h, se añadió a la mezcla hidrogenocabonato de sodio acuoso (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 3:2 hasta 1:4) dando 0,84 g (57 %) del compuesto del epígrafe como un aceite viscoso incoloro.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :7,37-7,23 (1 H, m), 6,78-6,62 (2 H, m), 5,43-5,28 (1 H, m), 3,87-3,70 (4 H, m), 3,68 (3 H, s), 3,51-3,37 (2 H, m), 2,77-2,58 (4 H, m), 2,45 (2 H, s), 2,18-1,94 (6 H, m), 1,62-0,90 (12 H, m). No se observó una señal debida a OH.

# 60 <u>Etapa 9. 4-[(4-{[(4-lsobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)amino]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo</u>

A una solución de 4-{[4-({[(2-fluoro-6-isobutoxifenil)(hidroxiimino)metil]amino}metil)-piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (0,84 g, 1,8 mmol, Ejemplo 16, Etapa 8) en N-metilpirrolidona (9,0 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (0,22 g, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2)

y se lavó con agua (50 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 1:1 hasta 1:2) dando 0,30 g (36 %) del compuesto del epígrafe como un aceite viscoso incoloro.

- 5 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,33 (1 H, dd, J = 7,9, 8,6 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,50 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 5,11-4,99 (1 H, m), 3,97-3,65 (7 H, m), 3,56-3,38 (2 H, m), 3,33-3,19 (2 H, m), 2,83-2,65 (2 H, m), 2,49 (2 H, s), 2,31-0,95 (18 H, m).
- Etapa 10. Ácido 4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)amino]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-10 carboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)amino]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 16, Etapa 9) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,42 (1 H, t, J= 8,2 Hz), 6,99 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 6,72 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 5,46 (1 H, t, J= 5,9 Hz), 3,93 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,74-3,62 (2 H, m), 3,47-3,30 (2 H, m), 3,19-3,10 (2 H, m), 2,86-2,74 (2 H, m), 2,50 (2 H, s), 2,27-2,06 (3 H, m), 1,93-1,10 (9 H, m), 1,01 (6 H, d, J = 6,6 Hz).

20 No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 446 (M+H)<sup>+</sup>, 444 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 178,2 °C.

IR (KBr) v: 3421, 2951, 1603, 1091 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0,2H<sub>2</sub>O: C, 64,18; H, 7,94; N, 9,36. Encontrado: C, 64,28; H, 7,88; N, 9,36.

#### 25 **EJEMPLO 17**:

15

35

40

45

### Ácido 1-{[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopentanocarboxílico

30 <u>Etapa 1. 4-({[4-(Benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 8 usando 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol (Ejemplo 7, Etapa 1) y 4-(hidroximetil)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol y 4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,50-7,30 (6 H, m), 7,03 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 6,68 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 5,20 (2 H, s), 4,26 (2 H, d ancho, J = 6,1 Hz), 4,14 (2 H, ancho), 2,72 (2 H, m), 2,05 (1 H, m), 1,81 (2 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,20-1,40 (2 H, m). EM (IEP) m/z: 339 (M+H-CO<sub>2</sub>Bu<sup>1</sup>) $^{+}$ . TLC (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 3:1) Rf: 0,7.

Etapa 2. 4-{[(4-Hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 7 usando 4-([[4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi]metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, Etapa 1) en lugar de 4-[[4-(2-{[4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi]etil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,64 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 4,21 (2 H, d ancho, J = 6,6 Hz), 3,99 (2 H, m), 2,76 (2 H, ancho), 2,05 (1 H, ancho), 1,76 (2 H, m), 1,40 (9H, s), 1,05-1,30 (2 H, m). No se observó una setable debida a OH.

50 EM (IEP) m/z: 347 (M-H)<sup>-</sup>.

Etapa 3. 4-([[4-(Ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi]metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 7 del Ejemplo 7 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, Etapa 2) y (bromometil)ciclobutano en lugar de 4-[(4-{2-[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (Etapa 7 del Ejemplo 7).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J = 8,2Hz), 6,98 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 6,57 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 4,27 (2 H, d, J= 6,2 Hz), 4,03 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 2,91-2,65 (3 H, m) 2,17-1,91 (8 H, m), 1,91-1,78 (2 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,44-1,30 (2 H,

m). EM (IEP) m/z: 417 (M+H)<sup>+</sup>.

5

15

#### Etapa 4. 4-(Ciclobutilmetoxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxil)-1,2-benzisoxazol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, Etapa 3) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]-oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

10 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,38 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,56 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,03 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,24-3,03 (2 H, m) 2,92-2,74 (1 H, m), 2,74-2,58 (2 H, m), 2,20-1,80 (9 H, m), 1,40-1,23 (2 H, m).

No ser observó señal debida a NH.

EM (IEP) m/z: 317 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 5. 1-{[4-({[4-(Ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclopentano-carboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-(ciclobutilmetoxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 17, Etapa 4) y 1-formilciclopentanocarboxilato de metilo (*Synthesis* **1997**, 32-34) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,22 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,02 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,67 (3 H, s), 2,85-2,80 (3 H, m), 2,16-1,54 (21 H, m), 1,45-1,31 (2 H, m). EM (IEP) m/z: 457 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 6. Ácido 1-{[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopentano-carboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 1-{[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclopentanocarboxilato de metilo (Ejemplo 17, Etapa 5) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

35 RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,78 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 4,05 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 2,96-2,88 (2 H, m), 2,82-2,72 (1 H, m), 2,58 (2 H, s), 2,22-1,70 (13 H, m), 1,60-1,31 (8 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 443 (M+H)<sup>+</sup>, 441 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 173,8 °C.

40 IR (KBr) v: 2942, 1612, 1532, 1434, 1369, 1292 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para  $C_{25}H_{34}N_2O_5$ :1,1 $H_2O$ : C, 64,94; H, 7,89; N, 6,06. Encontrado: C, 64,58; H, 7,71; N, 5,99.

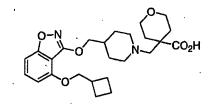
### **EJEMPLO 18:**

45

50

55

## Ácido 4-{[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico



### Etapa 1. 4-Formiltetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

A una solución de tetrahidro-4*H*-piran-4,4-dicarboxilato de dimetilo (3,9 g, 19,3 mmol) en diclorometano (38 ml) se añadió gota a gota una solución 1,01 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (38,2 ml, 38,6 mmol) a -78 °C durante un período de 30 min. Después de agitarse a esta temperatura durante 3 h, la mezcla se inactivó seguid de la adición de cloruro de amonio acuoso y ácido clorhídrico 2N. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:1) proporcionando 2,14 g (64 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,57 (1 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,69 (4 H, t, *J*= 5,1 Hz), 2,19-2,11 (2 H, m), 2,07-1,98 (2 H, m).

4-{[4-(Ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahidro-2H-piran-4carboxilato de metilo

5

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-(ciclobutilmetoxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 17, Etapa 4) y 4-formiltetrahidro-2*H*-piran-4carboxilato de metilo (Ejemplo 18, Étapa 1) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de.

10

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J= 8,2 Hz), 6,97 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 6,56 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 4,22 (2 H, d, J= 6,4 Hz), 4,03 (2 H, d, J = 5,7 Hz) 3,82 (2 H, dt, J = 11,6, 3,3, 3,3 Hz), 3,72 (3 H, s), 3,47 (2 H, td, 11,6, 11,6, 2,2 Hz), 2,89-2,70 (3 H, m), 2,51 (2 H, s), 2,30-2,16 (2 H, m), 2,15-1,70 (11 H, m), 1,66-1,50 (2 H, m), 1,48-1,30 (2 H, m). EM (IEP) m/z: 473 (M+H) +.

15

Etapa 3. Ácido 4-{[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahidro-2*H*-piran-4carboxílico

20

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-{[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato metilo (Ejemplo 18, Etapa 2) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

25

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,58 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,29 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 4,04 (2 H, d, J= 5,9 Hz) 3,96-3,74 (4 H, m), 3,22-3,07 (2 H, m), 2,94-2,74 (1 H, m), 2,66-2,48 (2 H, m), 2,60 (2 H, s), 2,21-1,84 (11 H, m), 1,72-1,40 (4 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 459 (M+H) +, 457 (M-H). p.f.: 175,5 °C.

IR (KBr) v: 2942, 1611, 1533, 1431, 1368, 1284, 1096, 976, 787 cm<sup>-1</sup>

30 Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 65,48; H, 7,47; N, 6,11; Encontrado: C, 65,55; H, 7,57; N, 6,01.

### **EJEMPLO 19:**

## Ácido 3-[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetil-propanoico

35

## Etapa 1. 3-[4-({[4-(Ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-(ciclobutilmetoxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 17, Etapa 4) y 2,2-dimetil-3-oxopropanoato de 40 metilo (Tetrahedron Asymmetry 2003, 14, 3371-3378) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2benzisoxazol y 1-formilciclobutano-carboxilato de metilo.

45

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J= 8,2 Hz), 6,97 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 6,56 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 4,23 (2 H, d, J= 6,4 Hz), 4,03 (2 H, d, J=5,9 Hz), 3,66 (3 H, s), 2,90-2,74 (3 H, m) 2,49 (2 H, s), 2,30-1,68 (11 H, m), 1,60-1,31 (2 H, m), 1.17 (6 H. s). EM (IEP) m/z: 431 (M+H)<sup>+</sup>.

### Etapa 2. Ácido 3-[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico

50

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 3-[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (Ejemplo 19, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2Hpiran-4-carboxilato de metilo.

55

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,58 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 4,29 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,04 (2 H, d, J = 6,1 Hz) 3,25-3,10 (2 H, m), 2,95-2,75 (1 H, m), 2,58 (2 H, s), 2,65-2,40 (2 H, m), 2,20-1,80(9 H, m), 1,70-1,45 (2 H, m), 1,25 (6 H, s).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

60 EM (IEP) m/z: 417 (M+H)<sup>+</sup>, 415 (M+H)<sup>-</sup>. p.f.: 139,8 °C. IR (KBr) v: 2930, 1600, 1531, 1436, 1374, 1343, 1291, 1114, 1089, 786 cm $^{-1}$  Análisis calculado para  $C_{23}H_{32}N_2O_5$ : 0,4  $H_2O$ : C, 65,20; H, 7,80; N, 6,61. Encontrado: C, 65,00; H, 7,95; N, 6,48.

#### **EJEMPLO 20:**

5

10

15

20

25

30

35

40

### Ácido 1-{[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclo-butanocarboxílico

## Etapa 1. 1-{[4-({[4-(Ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclobutanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-(ciclobutilmetoxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 17, Etapa 4) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J= 8,2 Hz), 6,97 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 6,56 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 4,21 (2 H, d, J= 6,4 Hz), 4,02 (2 H, d, J= 5,8 Hz), 3,71 (3 H, s), 2,87-2,73 (3 H, m) 2,71 (2 H, s), 2,55-2,35 (3 H, m), 2,20-1,65 (14 H, m), 1,46-1,23 (2 H, m). EM (IEP) m/z: 443 (M+H) $^{+}$ .

## Etapa 2. Ácido 1-{[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metilpiperidin-1-il]metil}ciclo-butanocarboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 1-{[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclobutanocarboxilato de metilo (Ejemplo 20, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J= 8,4 Hz), 6,98 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,57 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 4,28 (2 H, d, J= 6,2 Hz), 4,04 (2 H, d, J= 6,1 Hz) 3,14-3,00 (2 H, m), 2,90-2,73 (1 H, m), 2,79 (2 H, s), 2,61-2,52 (2 H, m), 2,46-2,25 (2 H, m), 2,20-1,83 (13 H, m), 1,67-1,43 (2 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

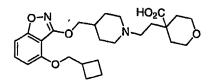
EM (IEP) m/z: 429 (M+H)<sup>+</sup>, 427 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 176,9 °C.

IR (KBr) v: 2942, 1614, 1533, 1436, 1369, 1295, 1118, 1080, 787 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para  $C_{24}H_{32}N_2O_5\cdot 0,35\ H_2CO_3\cdot 0,2\ H_2O$ : C, 64,44; H, 7,35; N, 6,17. Encontrado: C, 64,16; H, 7,20; N, 6,18.

### **EJEMPLO 21:**

# <u>Ácido 4-{2-[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico</u>



## Etapa 1. 4-{2-[4-({[4-(Ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-(ciclobutilmetoxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 17, Etapa 4) y 4-(2-oxoetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (documento WO 2004/043958) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifiuoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>) )  $\delta$ : 7,39 (1 H, dd, J = 8,4, 7,9 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,03 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 3,89-3,77 (2 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,52-3,38 (2 H, m), 3,00-2,75 (2 H, m), 2,34-1,29 (22 H, m). EM (IEP) m/z: 475 (M+H) $^{+}$ .

55

45

# Etapa 2. Ácido 4-{2-[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}-tetrahvdro-2*H*-piran-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-{2-[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 21, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,18 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 4,05 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 3,75-3,63 (2 H, m), 3,44-3,30 (2 H, m), 2,99-2,71 (2 H, m), 2,35-2,24 (2 H, m), 2,14-1,61 (16 H, m), 1,49-1,26 (4 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>, 471 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 223,2 °C.

IR (KBr) v: 3431, 2939, 1613, 1528, 1434, 1374 cm<sup>-1</sup>.

15 Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 66,08; H, 7,68; N, 5,93. Encontrado: C, 66,00; H, 7,73; N, 5,83.

#### **EJEMPLO 22:**

20

40

# <u>Ácido</u> 4-{[4-({[4-(ciclopentilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

0-N CO<sub>2</sub>H

### Etapa 1. 4-([[4-(Ciclopentilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi]metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 9 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, Etapa 2) y ciclopentilmetanol en lugar de 4-[(4-metoxibencil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-ol y 1-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}ciclopentanocarboxilato de metilo.
- 30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,42-7,36 (1 H, m), 6,97 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,57 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 4,28-4,05 (4 H, m), 3,97 (2 H, d, *J*=6,4 Hz), 2,82-2,71 (2 H, m), 2,47-2,36 (1 H, m), 2,14-2,01 (1 H, m), 1,93-1,76 (4 H, m), 1,71-1,56 (5 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,43-1,23 (3 H, m). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) Rf: 0.67.
- 35 <u>Etapa 2. 4-(Ciclopentilmetoxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-({[4-(ciclopentilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 22, Etapa 1) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,41-7,36 (1 H, m), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,57 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 3,17-3,12 (2 H, m), 2,71-2,62 (2 H, m), 2,47-2,36 (1 H, m), 2,16-1,98 (1 H, m), 1,96-1,79 (4 H, m), 1,77-1,56 (6 H, m), 1,38-1,24 (2 H, m). No ser observó señal debida a NH.

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) Rf: 0,1.

## Etapa 3. 4-{[4-({[4-(Ciclopentilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-(ciclopentilmetoxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 22, Etapa 2) y 4-formiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 18, Etapa 1) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.
- 55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,40-7,35 (1 H, m), 6,96 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,56 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz), 4,21 (2 H, d, *J* = 6,6 Hz), 3,97 (2 H, d, *J* = 6,4 Hz), 3,85-3,66 (4 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,51-3,43 (2 H, m), 2,79-2,75 (2 H, m), 2,52 (2 H, s), 2,46-2,04 (5 H, m), 1,89-1,31 (13 H, m). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) Rf: 0,52.

## 60 <u>Etapa 4. Ácido 4-{[4-({[4-(ciclopentilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2H-</u>

### piran-4-carboxílico

5

15

20

35

40

55

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-{[4-({[4-(ciclopentilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 22, Etapa 3) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $^{\circ}$ : 7,43-7,37 (1 H, m), 6,98 (1 H, d,  $_{J}$ = 8,4 Hz), 6,58 (1 H, d,  $_{J}$ = 8,1 Hz), 4,28 (2 H, d,  $_{J}$ = 6,4 Hz), 3,98-3,93 (2 H, m), 3,91-3,77 (4 H, m), 3,18-3,11 (2 H, m), 2,59-2,38 (5 H, m), 2,14-1,76 (7 H, m), 1,71-1,36 (10 H, m).

10 No se observó una señal debida a CO₂H.

EM (IEP) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>, 471 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 185,6 °C.

IR (KBr) v: 2942, 1734, 1611, 1533, 1504, 1435,1342, 1285, 1217, 1200, 1177, 1096, 1057, 1030, 991, 918, 868, 829, 787, 745, 658 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 0,5H2O: C, 64,84; H, 7,74; N, 5,82. Encontrado: C, 64,49; H, 7,62; N, 5,47.

#### **EJEMPLO 23:**

## Ácido 4-{2-[4-({[4-(ciclopentilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

# Etapa 1. 4-{2-[4-({[4-(Ciclopentilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-(ciclopentilmetoxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 22, Etapa 2) y 4-(2-oxoetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (documento WO 2004/043958) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

30 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 8,4 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,98 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 3,89-3,77 (2 H, m), 3,72 (s, 3H), 3,52-3,38 (2 H, m), 3,00-2,83 (2 H, m), 2,52-1,22 (24 H, m).

<u>Etapa 2. Ácido 4-{2-[4-({[4-(ciclopentilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-{2-[4-({[4-(ciclopentilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 23, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo. RMN de  $^1$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,79 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,17 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,01 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,75-3,62 (2 H, m), 3,45-3,27 (2 H, m), 2,98-2,85 (2 H, m), 2,41-2,22 (3 H, m), 2,04-1,26 (21 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

45 EM (IEP) m/z: 487 (M+H)<sup>+</sup>, 485 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 212,5 °C.

IR (KBr) v: 3404, 2951, 1612, 1094 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para  $C_{26}H_{36}N_2O_6$ : C, 66,64; H, 7,87; N, 5,76. Encontrado: C, 66,67; H, 7,78; N, 5,49.

### **EJEMPLO 24:**

# 50 <u>Ácido 4-{[4-{[4-{ciclopentiloxi}-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico</u>

Etapa 1. 4-({[4-(Ciclopentiloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 7 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, etapa 2) y ciclopentanol en lugar de 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol y 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,90 (1 H, quint, J = 3,8 Hz), 4,26 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 4,18 (2 H, m ancho), 2,77 (2 H, t ancho, J = 12,0 Hz), 2,10-1,30 (22 H, m, incluyendo un singlete a 1,47 ppm).

10 Etapa 2. 4-(Ciclopentiloxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-({[4-(ciclopentiloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 24, Etapa 1) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,57 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,90 (1 H, quint, J = 3,9 Hz), 4,25 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 3,67 (1 H, ancho), 3,25 (2 H, dt, J = 12,5, 3,0 Hz), 2,74 (2 H, td, J = 12,4, 2,6 Hz), 2,10 (1 H, m), 2,00-1,59 (10 H, m), 1,44 (2 H, qd, J = 12,5, 3,9 Hz).

20 <u>Etapa 3. 4-{[4-({[4-(Ciclopentiloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-(ciclopentiloxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 24, Etapa 2) y 4-formiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 18, Etapa 1) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,37 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,90 (1 H, quint, J = 3,9 Hz), 4,21 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 3,82 (2 H, d ancho, J = 11,5 Hz), 3,71 (3 H, s), 3,47 (2 H, t, J = 11,6 Hz), 2,77 (2 H, d ancho, J = 11,4 Hz), 2,52 (2 H, s), 2,24 (2 H, t, J = 11,6 Hz), 2,08 (2 H, m), 1,94-1,41 (15 H, m). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:4) Rf: 0,15.

Etapa 4. Ácido 4-{[4-({[4-(ciclocentiloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-{[4-({[4-(ciclopentiloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 24, Etapa 3) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,95 (1 H, dd, J = 8,4, 0,5 Hz), 6,57 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,90 (1 H, quint, J = 4,0 Hz), 4,28 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 3,93-3,84 (4 H, m), 3,15 (2 H, d ancho, J = 12,2 Hz), 2,59-2,53 (4 H, m), 2,05-1,46 (17 H, m). EM (IEP) m/z: 459 (M+H) $^{+}$ , 457 (M-H)'. p.f.: 177,7 °C.

45 IR (KBr) v: 2950, 1609, 1533, 1433, 1367, 1283, 1088 cm $^{-1}$ . Análisis calculado para  $C_{25}H_{34}N_2O_6 \cdot 0,5 H_2O$ : C, 64,22; H, 7,55; N, 5,99. Encontrado: C, 64,52; H, 7,50; N, 5,99.

### **EJEMPLO 25:**

5

15

25

30

35

40

50

55

60

<u>Ácido 4-{2-[4-({[4-(ciclopentiloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico</u>

Etapa 1. 4-{2-[4-({[4-(Ciclopentiloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 4-(ciclopentiloxi)-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 24, Etapa 2) y 4-(2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (documento WO 2004/043958) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo. RMN de  $^{1}H$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,37 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,96-4,86 (1 H, m), 4,22 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,89-3,77 (2 H, m), 3,72 (s, 3H), 3,53-3,39 (2 H, m), 3,00-2,88 (2 H, m), 2,34-1,29 (23 H, m).

## Etapa 2. Ácido 4-{2-[4-({[4-(ciclopentiloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-{2-[4-({[4-(ciclopentiloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 25, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2;2,2-rifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.
- 10 RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,50 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,78 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 5,04-4,95 (1 H, m), 4,17 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 3,75-3,63 (2 H, m), 3,45-3,27 (2 H, m), 2,98-2,87 (2 H, m), 2,36-2,24 (2 H, m), 2,06-1,25 (21 H, m).

No se observó una señal debida a  $CO_2\underline{H}$ .

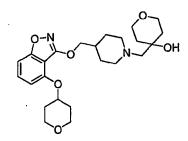
EM (IEP) m/z: 473 (M+H) +, 471 (M-H).

15 IR (KBr) v: 3422, 2942, 1610, 1084 cm<sup>-1</sup>.

#### **EJEMPLO 26:**

20

# $\underline{4-\{[4-(\{[4-(Tetrahidro-2\mathit{H}-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi\}metil)piperidin-1-il]metil\}-tetrahidro-2\mathit{H}-piran-4-ol}$



### Etapa 1. 4-([[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi]metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 7 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, etapa 2) y tetrahidro-2*H*-piran-4-ol en lugar de 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol y 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.
- RMN de <sup>1</sup>H (CDCl3) δ: 7,39 (1 H, t, *J* = 8,4 Hz), 7,00 (1 H, d, *J*= 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, *J*= 8,4 Hz), 4,76-4,62 (1 H, m), 30 4,28 (2 H, d, *J*= 6,2 Hz), 4,25-3,85 (3 H, m), 3,71-3,54 (2 H, m), 2,90-2,60 (2 H, m), 2,20-1,94 (4 H, m), 1,93-1,75 (4 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,45-1,25 (2 H, m).

### Etapa 2. Clorhidrato de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 8 usando 4-({[4-(tetrahidro-2*H* piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 26, Etapa 1) en lugar de 4-{[(4-isobutioxi-1,2-benzisoxazol-3-il)-oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.
- RMN de  $^{1}$ H (CDCl3)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 4,76-4,65 (1 H, m), 4,34 (2 H, d, J = 6,9 Hz) 4,05-3,91 (2 H, m), 3,71-3,50 (4 H, m), 3,05-2,85 (2 H, m), 2,37-1,99 (5 H, m), 1,95-1,75 (4 H, m).

No se observaron señales debidas a N<u>H</u> y <u>H</u>Cl. EM (IEP) m/z: 333 (M-Cl)<sup>†</sup>.

- 45 <u>Etapa 3. 4-{[4-({[4-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-ol</u>
  - El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 8 usando clorhidrato de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 26, Etapa 2) en lugar de cloruro de 4-{[(isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio.
  - RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 4,79-4,68 (1 H, m), 4,28 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 4,08-3,96 (2 H, m), 3,88-3,73 (4 H, m), 3,71-3,60 (2 H, m), 3,01-2,88 (2 H, m), 2,42 (2 H, dt, J = 11,7, 2,1 Hz), 2,35 (2 H, s), 2,14-1,98 (2 H, m), 1,96-1,75 (5 H, m), 1,72-1,41 (7 H, m).
- 55 EM (IEP) m/z: 447 (M+H)<sup>+</sup>.

50

IR (KBr)  $\nu$ : 3445, 2943, 1611, 1535, 1433, i 286, 1088, 984, 783 cm<sup>-1</sup> Análisis calculado para  $C_{24}H_{34}N_2O_6 \cdot 0,2 H_2O$ : C, 64,04; H, 7,70; N, 6,22. Encontrado: C, 63,71; H, 7,30; N, 6,13.

p.f.: 107,4 °C.

### **EJEMPLO 27:**

5

10

20

35

40

<u>Ácido 4-{[4-{tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi}-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico</u>

### Etapa 1. 3-(Piperidin-4-ilmetoxi)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-({[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 26, Etapa 1) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

15 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\bar{0}$ : 7,42-7,36 (1 H, m), 7,00 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,62 (1 H, d, J= 7,9 Hz), 4,75-4,69 (1 H, m), 4,26 (2 H, d, J= 6,8 Hz), 4,05-3,98 (2 H, m), 3,69-3,62 (2 H, m), 3,18-3,12 (2 H, m), 2,68 (2 H, dt, J = 12,1, 2,8 Hz), 2,10-2,01 (3 H, m), 1,93-1,84 (4 H, m), 1,39-1,25 (2 H, m). No ser observó señal debida a NH.

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) Rf: 0,1.

<u>Etapa 2. 4-{[4-([14-([14-([14-(1-t]])-1,2-benzisoxazol-3-il])oxi})metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 27, Etapa 1) y 4-formiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 18, Etapa 1) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41-7,36 (1 H, m), 6,99 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,62 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz), 4,75-4,68 (1 H, m), 4,24 (2 H, d, *J* = 6,2 Hz), 4,04-3,96 (2 H, m), 3,87-3,78 (3 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,69-3,61 (3 H, m), 3,58-3,42 (3 H, m), 2,79-2,76 (2 H, m), 2,52 (2 H, s), 2,29-1,36 (12 H, m). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) Rf: 0,45.

Etapa 3. Ácido 4-{[4-({[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-{[4-({[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 27, Etapa 2) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,43-7,37 (1 H, m), 7,01 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,63 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,76-4,68 (1 H, m), 4,31 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 4,05-3,96 (2 H, m), 3,91-3,78 (4 H, m), 3,70-3,62 (2 H, m), 3,18-3,14 (2 H, m), 2,59 (2 H, s), 2,58-2,51 (2 H, m), 2,12-1,81 (9 H, m), 1,71-1,46 (4 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub><u>H</u>.

TLC (gel de sílice, diclorometano/metanol/hidróxido de amonio al 25 % 10:1:0,2) Rf: 0,25. EM (IEP) m/z: 475 (M+H)<sup>+</sup>, 473 (M-H)<sup>-</sup>.

Análisis calculado para  $C_{25}H_{34}N_2O_7 \cdot 1,0H_2O$ : C, 60,96; H, 7,37; N, 5,69. Encontrado: C, 61,19; H, 7,24; N, 5,62.

50 **EJEMPLO 28**:

Ácido 1-{[4-({[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclopentano-carboxílico

Etapa 1. 1-{[4-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}ciclo-pentanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 27, Etapa 1) y 1-formilciclopentanocarboxilato de metilo (*Synthesis*, **1997**, 32) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,76-4,67 (1 H, m), 4,23 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,06-3,95 (2 H, m), 3,70-3,60 (5 H, m), 2,89-2,77 (2 H, m), 2,59 (2 H, s), 2,20-1,30 (19 H, m).

15 <u>Etapa 2. Ácido 1-{[4-({[4-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclopentanocarboxílico</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 1-{[4-({[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}ciclopentanocarboxilato de metilo (Ejemplo 28, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 4,87-4,76 (1 H, m), 4,20 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 3,90-3,70 (2 H, m), 3,60-3,49 (2 H, m), 2,98-2,85 (2 H, m), 2,59 (2 H, s), 2,27-2,13 (2 H, m), 2,05-1,30 (17 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 459 (M+H) +, 457 (M-H) -, p.f.: 172,9 °C.

IR (KBr) v: 3414, 2932, 1612 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·0,1 H<sub>2</sub>O: C, 65,23; H, 7,49; N, 6,09. Encontrado: C, 64,83; H, 7,44; N, 5,93.

### **EJEMPLO 29:**

5

10

20

25

30

35

Ácido <u>trans-4-{[4-{{[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxílico</u>

Etapa 1. *trans*-4-{[4-({[4-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxilato de metilo

- 40 El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 27, Etapa 1) y metilo *trans*-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (documento JP 49-48639) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.
- RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,77-4,68 (1 H, m), 4,26 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,06-3,95 (2 H, m), 3,73-3,59 (5 H, m), 2,96-2,83 (2 H, m), 2,33-0,80 (23 H, m).

Etapa 2. Ácido trans-4-{[4-({[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando *trans*-4-{[4-({[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxilato de metilo (Ejemplo 29, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,87-4,77 (1 H, m), 4,20 (2 H, d, J = 5,5 Hz), 3,90-3,78 (2 H, m), 3,60-3,49 (2 H, m), 2,90-2,79 (2 H, m), 2,18-1,19 (21 H, m), 0,93-0,75 (2 H, m).

10 No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>, 471 (M-H)<sup>-</sup>. \ p.f.: i 54,6 °C.

IR (KBr) v: 3414, 2932, 1612 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·1,5H<sub>2</sub>O: C, 62,51; H, 7,87; N, 5,61. Encontrado: C, 62,60; H, 8,02; N, 5,37.

#### 15 **EJEMPLO 30**:

5

20

25

30

45

50

# <u>Ácido</u> 1-{[4-({[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclohexano-carboxílico

Etapa 1. 3-{[1-(Etoximetil)piperidin-4-il]metoxi}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1\_2-benzisoxazol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 7 usando 3-(piperldin-4-ilmetoxi)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 27, Etapa 1) en lugar de 4-(benciloxi)-3-(2-piperidin-4-iletoxi)-1,2-benzisoxazol.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, dd, J = 7,9, 8,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), z 4,76-4,67 (1 H, m), 4,27 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 4,11 (2 H, s), 4,07-3,93 (2 H, m), 3,75-3,45 (4 H, m), 3,07-2,90 (2 H, m), 2,61-2,44 (2 H, m), 2,13-1,78 (7 H, m), 1,52-1,14 (5 H, m).

Etapa 2. 1-{[4-({[4-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}ciclohexanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 7 usando 3-{[1-(etoximetil)piperidin-4-il]metoxi}-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 30, Etapa 1) y [ciclohexiliden(metoxi)metoxi](trimetil)silano (Tetrahedron 2004, 60, 8957-8966) en lugar de 4-(benciloxi)-3-{2-[1-(etoximetil)piperidin-4-illetoxi}-1,2-benzisoxazol y [metoxi(tetrahidro-4*H*-piran-4-iliden)metoxi](trimetil)silano.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 8,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,77-4,66 (1 H, m), 4,24 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,07-3,95 (2 H, m), 3,70-3,60 (5 H, m), 2,84-2,72 (2 H, m), 2,47 (2 H, s), 2,29-1,18 (21 H, m).

Etapa 3. Ácido 1-{[4-({[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}ciclohexanocarboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 1-{[4-({[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}ciclohexanocarboxilato de metilo (Ejemplo 30, Etapa 2) en lugar de 4-{[4-(1[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,87-4,77 (1 H, m), 4,19 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 3,91-3,79 (2 H, m), 3,61-3,49 (2 H, m), 2,89-2,77 (2 H, m), 2,45 (2 H, s), 2,26-2,12 (2 H, m), 2,05-1,14 (19 H, m).

No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H.

55 EM (IEP) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>, 471 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 157,1 °C.

IR (KBr) v: 3429, 2926, 1611, 1528 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·0,5H<sub>2</sub>O: C, 64,84; H, 7,74; N, 5,82. Encontrado: C, 64,86; H, 7,77; N, 5,69.

### **EJEMPLO 31:**

5

25

35

50

## 4-({4-[(4-[(1-Hidroxiciclopentil)metoxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil[piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol

### Etapa 1. 4-[((4-[(1-Hidroxiciclopentil)metoxi]-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se calentó a 80 °C durante 5 h una mezcla de 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,287 mmol, Ejemplo 17, etapa 2), 1-oxaspiro[2,4]heptano (59,7 mg, 0,609 mmol), y carbonato potásico (156 mg, 1,13 mmol) en etanol (2 ml). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (3 ml) y se añadió cloruro de sodio acuoso al 5 % a la mezcla. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando un sólido. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna de gel NH (acetato de etilo/hexano 1:2) dando 95 mg (74 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,41 (1 H, t, *J* = 8,2 Hz), 7,02 (1 H, d, 8,6 Hz), 6,60 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 4,27 (2 H, d, *J* = 6,6 Hz), 4,16 (2 H, m ancho), 4,05 (2 H, s), 2,76 (2 H, t ancho, *J* = 12,5 Hz), 2,36 (1 H, s), 2,05 (1 H, m), 1,91-1,61 (10 H, m), 1,51-1,25 (11 H, m, incluyendo un singlete a 1,47 ppm). TLC (NH gel, acetato de etilo/hexano = 1:1) Rf: 0,55.

### 20 Etapa 2. Clorhidrato de 1-({[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}metil)ciclopentanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 8 usando 4-[({4-[(1-hidroxiciclopentil)metoxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 31, Etapa 1) en lugar de 4-[((4-isobutioxi-1,2-benzisoxazol-3-il)-oxi]metil]piperidina:1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9,08 (1 H, ancho), 8,70 (1 H, ancho), 7,53 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,82 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,65 (1 H, ancho), 4,22 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,00 (2 H, s), 3,31 (2 H, m), 2,90 (2 H, m), 2,16 (1 H, m), 2,00-1,48 (12 H, m). EM (IEP) m/z: 347 (M-Cl) $^{+}$ . p.f.: 210,8 °C.

30 IR (KBr) v: 3406, 2953, 1612, 1537, 1431, 1366, 1097 cm<sup>-1</sup>. Análisis calculado para  $C_{19}H_{26}N_2O_4$ · 0,1  $H_2O$ : C, 59,32; H, 7,13; N, 7,28. Encontrado: C, 59,18; H, 7,24; N, 7,22.

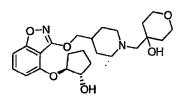
Etapa 3. 4-([4-[(4-[(1-Hidroxiciclopentil)metoxi]-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi)metil]piperidin-1-il}metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 8 usando clorhidrato de 1-({[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}metil)ciclopentanol (Ejemplo 31, Etapa 2) en lugar de cloruro de 4-{[(isobutioxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio.

40 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,41 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,29 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 4,04 (2 H, s), 3,85-3,76 (4 H, m), 2,94 (2 H, d ancho, J= 11,5 Hz), 2,62 (1 H, s ancho), 2,39 (2 H, m), 2,33 (2 H, s), 1,92-1,47 (17 H, m). EM (IEP) m/z: 461 (M+H)<sup>+</sup>. p.f.: 136,5 °C. IR (KBr)  $\delta$ : 3456, 3406, 2949,1612,1531,1433,1103 cm<sup>-1</sup>.

45 Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 65,20; H, 7,88; N, 6,08. Encontrado: C, 64,97; H, 7,71; N, 5,79.

### **EJEMPLO 32:**



Etapa 1. 4-[({4-[(trans-2-Hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 31 usando óxido de ciclopenteno en lugar de 1-oxaspiro[2,4]heptano.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (1 H, t, *J*= 8,2 Hz), 6,98 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,66 (1 H, d, *J*= 8,0 Hz), 4,66 (1 H, m), 4,37 (1 H, m), 4,26 (2 H, d, *J*= 6,1 Hz), 4,16 (2 H, ancho), 2,77 (2 H, t ancho, *J* = 12,8 Hz), 2,23-2,07 (2 H, m), 1,85-1,62 (7 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,41 (2 H, m). TLC (NH gel, acetato de etilo/hexano =1:1) Rf: 0,63.

#### Etapa 2. Clorhidrato de trans-2-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclopentanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 8 usando 4-[({4-[(*trans*-2-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 32, Etapa 1) en lugar de 4-[((4-isobutioxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]-metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

15 RMN de  ${}^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,53 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 5,07 (1 H, m), 4,64 (1 H, m), 4,23 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,11 (1 H, ancho), 3,3 (solapado con agua), 2,92 (2 H, t ancho, J = 11,7 Hz), 2,15 (2 H, m), 1,96-1,48 (9 H, m). EM (IEP) m/z: 333 (M-CI) $^{+}$ . IR (KBr) v: 3410, 2937, 1611,1533, 1433, 1097 cm $^{-1}$ .

Etapa 3. 4-({4-[({4-[(trans-2-Hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]-piperidin-1-il}metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 8 usando clorhidrato de *trans*-2-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclopentanol (Ejemplo 32, Etapa 2) en lugar de cloruro de 4-{[(isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,64 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,66 (1 H, m), 4,41 (1 H, m), 4,31 (1 H, dd, J = 9,9, 4,6 Hz), 4,25 (1 H, dd, J = 10,1, 5,0 Hz), 3,81 (5 H, m), 2,94 (2 H, m), 2,40 (2 H, m), 2,36 (2 H, s), 2,22-2,05 (3 H, m), 1,87-1,45 (12 H, m). EM (IEP) m/z: 447 (M+H) $^{+}$ .

IR (KBr) v: 3379, 2937, 1614, 1533, 1431, 1099 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para  $C_{24}H_{34}N_2O_6$ : C, 64,55; H, 7,67; N, 6,27. Encontrado: C, 64,85; H, 7,76; N, 5,98.

### 35 **EJEMPLO 33**:

10

20

30

40

45

50

# Ácido 1-{{4-[({4-[(trans-2-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil|piperidin-1-il}metil)ciclopentanocarboxílico

### Etapa 1. 1-(Yodometil)ciclopentanocarboxilato de metilo

A una solución agitada de *N*,*N*-diisopropilamina (1,31 ml, 9,36 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió *n*-butil litio (1,58 M en hexano, 5,43 ml, 8,58 mmol) a -10 °C bajo nitrógeno. Después de agitarse a -10 °C durante 1 h, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de ciclopentanocarboxilato de metilo (1,00 g, 7,80 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió a la mezcla diyodometano (0,628 ml, 7,80 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitarse durante 16 h, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso (50 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (75 ml x 2) y se lavó con salmuera (75 ml). La fase orgánica se reunió y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 20:1 hasta 10:1) dando 1,085 g (52 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,73 (3 H, s), 3,42 (2 H, s), 2,30-2,15 (2 H, m), 1,80-1,55 (6 H, m).

### Etapa 2. *trans*-2-{[3-(Piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclopentanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-{[(4-{[trans-2-hidroxiciclopentil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 32, Etapa 1) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}-metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J= 8,4 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,62 (1 H, J = 7,9 Hz), 4,64 (1 H, m), 4,46-4,39 (1 H, m), 4,37 (1 H, dd, J = 10,1, 4,6 Hz), 4,29 (2 H, dd, J = 10,1, 4,6 Hz), 3,25-3,05 (2 H, m), 2,72-2,60 (2 H, m), 2,50-1,50 (13 H, m). EM (IEP) m/z: 333 (M+H) $^{+}$ .

Etapa 3. 1-((4-[((4-{(trans-2-Hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)ciclopentanocarboxilato de metilo

Se calentó a 120 °C durante 14 h una mezcla de *trans*-2-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclopentanol (77 mg, 0,23 mmol, Ejemplo 33, Etapa 2), 1-(yodometil)ciclopentanocarboxilato de metilo (75 mg, 0,28 mmol, Ejemplo 33, Etapa 1), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,70 mmol) en *N*-metilpirrolidona (3,0 ml). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y se lavó con salmuera. Los extractos se reunieron y se secaron sulfato de sodio y se concentraron a vacío dando un sólido pardo. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 3:2) dando 12 mg (11 %) del compuesto del epígrafe como un aceite viscoso incoloro.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,63 (1 H, J = 8,1 Hz), 4,66 (1 H, m), 4,41 (1 H, m), 4,24 (2 H, m), 3,68 (3 H, s), 2,84 (2 H, ancho), 2,59 (2 H, qAB, J = 13,4 Hz), 2,25-2,20 (7 H, m), 1,85 (4 H, m), 1,75-1,45 (11 H, m).

20 EM (IEP) m/z: 473 (M+H) +.

5

<u>Etapa 4. Ácido 1-({4-[(trans-2-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)ciclopentanocarboxílico</u>

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 1-({4-[({4-[(trans-2-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)ciclopentanocarboxilato de metilo (Ejemplo 33, Etapa 3) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.
- 30 RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,52 (1 H, t, J= 8,9 Hz), 7,28 (1 H, ancho), 7,10 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,65 (1 H, ancho), 4,18 (2 H, ancho), 4,11 (1 H, ancho), 3,07 (2 H, ancho), 2,79 (2 H, ancho), 2,46 (2 H, ancho), 2,20-1,40 (11 H, m). EM (IEP) m/z: 459 (M+H) $^{+}$ , 457 (M-H) $^{-}$ .

### 35 **EJEMPLO 34**:

<u>Ácido 1-{{4-[(trans-2-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)ciclo-butanocarboxílico</u>

Etapa 1. 1-([4-[([4-[(trans-2-Hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi)metil]piperidin-1-il]metil)ciclobutanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando trans-2-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclopentanol (Ejemplo 33, Etapa 2) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,41-7,35 (1 H, m), 6,98 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,70-4,61 (1 H, m), 4,44-4,35 (1 H, m), 4,28-4,19 (2 H, m), 3,78-3,72 (1 H, m), 3,71 (3 H, s), 2,88-2,77 (2 H, m), 2,72 (2 H, s) 2,51-2,34 (3 H, m), 2,23-1,77 (11 H, m), 1,75-1,43 (5 H, m). EM (IEP) m/z: 459 (M+H) $^{+}$ .

Etapa 2. Ácido 1-({4-[({4-[(trans-2-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il} metil)ciclobutanocarboxílico

60

40

50

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,42-7,37 (1 H, m), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,64 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,69-4,65 (1 H, m), 4,44-4,25 (4 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,16-3,12 (2 H, m), 2,83 (2 H, s), 2,62-2,04 (7 H, m), 2,03-1,65 (9 H, m).

No se observó una señal debida a  $\text{CO}_2\underline{\text{H}}.$ 

EM (IEP) m/z: 445 (M+H)<sup>+</sup>, 443 (M-H)<sup>-</sup>.

IR (KBr) v: 2941, 2883, 1612, 1578, 1533, 1501, 1433, 1375, 1342, 1281, 1244, 1146, 1101, 1086, 1055, 993, 953, 914, 791, 662 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·1,5H<sub>2</sub>O: C, 61,13; H, 7,48; N, 5,94. Encontrado: C, 61,30; H, 7,28; N, 5,72.

#### **EJEMPLO 35:**

5

10

20

30

35

40

50

4-({4-[({4-[(\( trans-2-Metoxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol y su 4-metilbencenosulfonato

15 <u>Etapa 1. 4-{[(4-{[trans-2-Metoxiciclopentil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo</u>

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite 11 mg, 0,277 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió una solución de 4-{[(4-{[trans-2-hidroxiciclopentil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,185 mmol, Ejemplo 32, Etapa 1) en tetrahidrofurano (2,0 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. Después de agitarse a 0 °C durante 30 min, se añadió a la mezcla yoduro de metilo (14 µl, 0,222 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h, se añadió a la mezcla agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y se lavó con salmuera. Los extractos se reunieron y se secaron sulfato de sodio y se concentraron a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:1 hasta 4:1) dando 78 mg (94 %) del compuesto del epígrafe como un aceite viscoso incoloro.

25 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,66 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,73 (1 H, m), 4,27 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,18 (2 H, ancho), 3,88 (1 H, m), 3,37 (3 H, s), 2,78 (2 H, m), 2,25-1,95 (3 H, m), 1,95-1,65 (6 H, m), 1,60-1,25 (2 H, m), 1,47 (9 H, s). EM (IEP) m/z: 447 (M+H) $^{+}$ ; 445 (M-H) $^{-}$ .

Etapa 2. 4-[(trans-2-Metoxiciclopentil)oxi]-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-{[(4-{[[trans-2-metoxiciclopentil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 35, Etapa 1) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,65 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,74 (1 H, d ancho, J = 6,0 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,90 (1 H, m), 3,37 (3 H, s), 3,15 (2 H, m), 2,67 (2 H, m), 2,25-1,95 (3 H, m), 1,90-1,60 (7 H, m), 1,32 (2 H, m).

Etapa 3. 4-({4-[(trans-2-Metoxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 8 usando 4-[(trans-2-metoxiciclopentil)oxi]-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 35, Etapa 2) en lugar de cloruro de 4-{[(isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,66 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 4,74 (1 H, d ancho, J = 6,2 Hz), 4,25 (2 H, 6,0 Hz), 3,89 (1 H, ancho), 3,85-3,70 (4 H, m), 3,37 (3 H, s), 2,94 (2 H, d ancho, J = 11,5 Hz), 2,42 (2 H, m), 2,35 (2 H, s), 2,25-1,95 (2 H, m), 1,95-1,40 (14 H, m).

Etapa 4. 4-Metilbencenosulfonato de 4-({4-[({4-[((4-[((trans-2-metoxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 8 usando 4-({4-[(4-[(trans-2-metoxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (Ejemplo 35, Etapa 3) en lugar de 4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-ol.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,78 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 7,20 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,67 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,72 (1 H, ancho), 4,27 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 4,05-3,70 (6 H, m), 3,36 (3 H, s), 3,04 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 2,80 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,30-1,55 (17 H, m).

No se observó una señal debida a SO<sub>3</sub>H.

5 p.f.: 160,2 °C.

10

15

20

30

35

45

55

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: C, 60,74; H, 7,01; N, 4,43. Encontrado: C, 60,47; H, 7,21; N, 4,34.

#### **EJEMPLO 36:**

### 

### Etapa 1. 4-[((4-[(2-Oxociclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-{[(4-{[trans-2-hidroxiciclopentil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]-metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (158 mg, 0,365 mmol, Ejemplo 32, etapa 1), 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO, 2,4 mg, 0,015 mmol), bicarbonato de sodio (98,3 mg, 1,17 mmol) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (8,2 mg, 0,025 mmol) en diclorometano (2 ml) y agua (0,4 ml) se añadió *N*-clorosuccinimina (60,3 mg, 0,453 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 4 h, la mezcla se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con carbonato potásico acuoso y salmuera. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando 167 mg (mezcla bruta) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,03 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,74 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 4,26 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,19 (2 H, m), 2,77 (2 H, t, J = 12,2 Hz), 2,51 (1 H, m), 2,39 (2 H, m), 2,15-1,81 (6 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,32 (2H, m). TLC (NH gel, acetato de etilo/hexano =1:1) Rf: 0,17-0,03 (ancho).

### Etapa 2. 4-[((4-[(cis-2-Hidroxiciclopentil)oxil-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El producto de la reacción anterior (163 mg, Ejemplo 36, etapa 1) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). A esta solución se añadió LS-selectride<sup>®</sup> (solución 1 M en tetrahidrofurano, 2,0 ml, 2,0 mmol) a -78 °C. Después de 5 h de agitación, la mezcla se calentó hasta -20 °C y se mantuvo durante la noche a esta temperatura. Se añadieron a la mezcla hidróxido de sodio acuoso 2N y peróxido de hidrógeno al 30 %, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:2 hasta 2:3) dando 101 mg (61 % en dos etapas) del compuesto del epígrafe como un sólido céreo.

40 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41 (1 H, t, *J* = 8,2 Hz), 7,02 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 4,65 (1 H, m), 4,28 (2 H, d, *J* = 6,8 Hz), 4,24-4,11 (3 H, m), 2,82-2,74 (3 H, m), 2,13-1,50 (9 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,30 (2 H, m). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano = 1:2) Rf: 0,17.

## Etapa 3. Clorhidrato de cis-2-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclopentanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 8 usando 4-[({4-[(*cis*-2-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 36, Etapa 2) en lugar de 4-{[(4-isobutioxi-1,2-benzisoxazol-3-il)-oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

50 RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,49 (1 H, t, J= 8,2 Hz), 7,08 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 4,72 (1 H, m), 4,23 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 4,17 (1 H, m), 3,31 (2 H, m), 2,91 (2 H, m), 2,18-1,49 (11 H, m). No se observaron tres señales debidas a OH y NH. EM (IEP) m/z: 333 (M-Cl) $^{+}$ . IR (KBr) v: 3445, 2934, 1612, 1533, 1433, 1086 cm $^{-1}$ .

Etapa 4. 4-({4-[({4-[(cis-2-Hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 8 usando clorhidrato de *cis*-2-{[3-(Piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclopentanol (Ejemplo 36, Etapa 3) en lugar de

cloruro de cloruro de 4-{[(isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,41 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,66 (1 H, q, J = 6,4 Hz), 4,35-4,29 (3 H, m), 3,86-3,78 (5 H, m), 2,93 (2 H, d, J = 11,5 Hz), 2,40 (2 H, td, J = 11,4, 2,8 Hz), 2,33 (2 H, s), 2,16 (1 H, m), 1,94-1,47 (14 H, m);

No se observó una señal debida a OH.

EM (IEP) m/z: 447 (M+H)<sup>+</sup>.

p.f.: 140,8 °C.

5

15

30

40

50

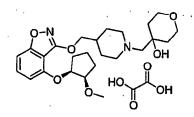
55

IR (KBr) v: 3566, 3422, 2945, 1612, 1537, 1356, 1097 cm<sup>-1</sup>.

410 Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 64,55; H, 7,67; N, 6,27. Encontrado: C, 64,52; H, 7,79; N, 6,14.

### **EJEMPLO 37:**

# 4-({4-[({4-[((4-[(cis-2-Metoxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)-tetrahidro-2*H*-piran-4-ol y su sal oxalato



### Etapa 1. 4-[((4-[(cis-2-Metoxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 35 usando 4-[({4-[(cis-2-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 36, Etapa 2) en lugar de 4-{[(4-{[trans-2-hidroxiciclopentil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.
- 25 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,63 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 4,85-4,76 (1 H, m), 4,26 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 3,88-3,78 (1 H, m), 3,41 (3 H, s), 2,85-2,65 (2 H, m), 2,15-1,80 (7 H, m), 1,75-1,20 (6 H, m). 1,47 (9 H, s).
  - Etapa 2. Clorhidrato de 4-[(cis-2-metoxiciclopentil)oxi]-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 8 usando 4-[((4-[(*cis*-2-metoxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 37, Etapa 1) en lugar de 4-{[(4-isobutioxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]-metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

35 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 4,84-4,76 (1 H, m), 4,39-4,24 (2 H, m) 3,92-3,75 (1 H, m), 3,68-3,45 (2 H, m), 3,38 (3 H, s), 3,10-2,85 (2 H, ancho), 2,33-2,07 (3 H, m), 2,05-1,77 (8 H, m).

No ser observó señal debida a NH.

EM (IEP) m/z: 347 (M-CI)<sup>+</sup>.

 $\underline{\text{Etapa 3. 4-(\{4-[(\{4-[(\textit{cis}-2-Metoxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il\}oxi)} metil]piperidin-1-il\}-metil)tetrahidro-2\textit{H-piran-4-ol}}$ 

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 8 usando clorhidrato de 4-[(cis-2-metoxiciclopentil)oxi]-3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol (Ejemplo 38, Etapa 2) en lugar de cloruro de 4-[(isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,86-4,76 (1 H, m), 4,26 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,90-3,71 (7 H, m), 3,54 (1 H, s), 3,40 (3 H, s), 2,99-2,86 (2 H, m), 2,50-2,32 (2 H, m), 2,34 (2 H, s), 2,05-1,75 (6 H, m), 1,73-1,40 (8 H, m). EM (IEP) m/z: 461 (M+H) $^{+}$ .

Etapa 3. Oxalato de 4-({4-[(4-[(cis-2-metoxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il]-metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol

A una solución de 4-({4-[({4-[(cis-2-metoxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)-tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (47 mg, 0,1 mmol, Ejemplo 37, Etapa 3) en éter dietílico (5 ml) se añadió ácido oxálico (14 mg, 0,15 mmol) en éter dietílico (5 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 h, el precipitado formado se recogió por filtración dando 31 mg (56 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,41 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,60 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,86-4,74 (1 H, m), 4,43-4,20 (2 H, m), 4,40-3,70 (7 H, m), 3,60-2,60 (6 H, m), 3,36 (3 H, s), 2,31-1,50 (14 H, m). No se observó una señal debida a  $CO_2H$ .

IR (KBr) v: 3400, 2951,1612,1535,1433,1373,1283,1086, 719 cm $^{-1}$  Análisis calculado para  $C_{25}H_{36}N_2O_6\cdot 1,5$   $C_2H_2O_4$ : C, 56,46; H, 6,60; N, 4,70; Encontrado: C, 56,79; H, 6,71; N, 4,66.

#### EJEMPLO 38:

5

## $\underline{2-\{[3-(\{1-[(4-hidroxitetrahidro-2\textit{H}-piran-4-il\}metil]piperidin-4-il\}metoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il\}metoxi}]$

### 10 il]oxi}ciclopentanona

A una solución de cloruro de oxalilo (9 μl, 0,1 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió dimetil sulfóxido (9 μM, 0,12 mmol) a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 min, se añadió a la mezcla una solución de 4-({4-[(4-[(trans-2-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]-piperidin-1-il}metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (Ejemplo 32) en diclorometano (1,5 ml). Después de agitarse durante 5 min, se añadió a la mezcla trietilamina (45 μl, 0,33 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió a la mezcla agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1) dando 13 mg (45 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,72 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 4,78-4,69 (1 H, m), 4,26 (2 H, dd, J = 5,7, 2,0 Hz), 3,87-3,70 (4 H, m), 3,02-2,85 (2 H, m), 2,62-1,40 (19 H, m).

No se observó una señal debida a OH.

EM (IEP) m/z: 445 (M+H)<sup>+</sup>. p.f.: 133, 1°C.

IR (KBr) v: 3400, 2947, 1759, 1616, 1533, 1433, 1364, 1283, 1112, 993, 785 cm<sup>-1</sup>

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·0,3 H<sub>2</sub>O: C, 64,07; H, 7,30; N, 6,23. Encontrado: C, 63,84; H, 7,29; N, 6,04.

#### 30 **EJEMPLO 39**:

25

35

45

50

# $\underline{4\text{-}(\{4\text{-}[(\{4\text{-}[(trans\text{-}3\text{-}Hidroxiciclopentil)oxi]\text{-}1,2\text{-}benzisoxazol\text{-}3\text{-}il\}oxi)metil]piperidin\text{-}1\text{-}il\}\text{-}metil)tetrahidro\text{-}2H\text{-}piran\text{-}4\text{-}ol}$

## Etapa 1. 4-[({4-[(trans-3-Hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 7 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, etapa 2) y 1,3-ciclopentanodiol (mezcla de isómeros, *cis:trans* = aproximadamente 5:1) en lugar de 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol y 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,41 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 5,08 (1 H, m), 4,38 (1 H, m), 4,28-4,10 (4 H, m), 2,96 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 2,78 (2 H, t, J = 12,5 Hz), 2,23-1,78 (9 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,30 (m, 2 H).

No se observó una señal debida a OH.

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano = 1:1) Rf: 0,27.

## Etapa 2. Clorhidrato de trans-3-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclopentanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 8 usando 4-[({4-[(*trans*-3-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 39, Etapa 1) en lugar de 4-{[(4-isobutioxi-1,2-benzisoxazol-3-il}-oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

55 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9,05 (1 H, ancho), 8,63 (1 H, ancho), 7,51 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,09 (1 H, d, J = 8,4 Hz),

6,75 (1 H, d, J= 8,1 Hz), 4,88 (1 H, m), 4,23 (2 H, d, J= 6,8 Hz), 4,15 (1 H, quint, J = 5,8 Hz), 3,31 (2 H, m), 2,91 (2 H, q, J = 11,5 Hz), 2,18 (1 H, m), 1,99-1,49 (10 H, m).

No se observó una señal debida a OH.

EM (IEP) m/z: 333 (M-CI)<sup>+</sup>.

5

 $\underline{\text{Etapa}} \quad 3. \quad 4-(\{4-[(\{4-[(trans-3-\text{Hidroxiciclopentil})\text{oxi}]-1,2-\text{benzisoxazol-3-il}\}\text{oxi})\text{metil}]\text{piperidin-1-il}-\text{metil})\text{tetrahidro-}2H-\\ \underline{\text{piran-4-ol}}$ 

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 8 usando clorhidrato de trans-3-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclopentanol (Ejemplo 39, Etapa 2) en lugar de cloruro de 4-{[(isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio. RMN de  $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,41 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 5,06 (1 H, m), 4,39 (1 H, m), 4,31-4,25 (2 H, m), 3,85-3,77 (4 H, m), 3,00 (2 H, ancho), 2,91 (2 H, d, J = 11,5 Hz), 2,42 (2 H, t, J = 11,5 Hz), 2,33 (2 H, s), 2,21-1,74 (9 H, m), 1,64-1,45 (6 H, m).

15 EM (IEP) m/z: 447 (M+H) <sup>+</sup>. p.f.: 147,1 °C.

IR (KBr) v: 3346, 3279, 2957, 1614, 1531, 1431, 1090 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 0,35 H<sub>2</sub>O: C, 63,66; H, 7,72; N, 6,19. Encontrado: C, 63,70; H, 7,85; N, 6,05.

#### **EJEMPLO 40:**

20 <u>4-((4-[(ds-2-Hidroxiciclohexiloxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol</u>

Etapa 1. 4-[({4-[(trans-2-Hidroxiciclohexil)oxi]-1.2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 31 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, etapa 2) y óxido de ciclohexeno en lugar de 1-oxaspiro[2,4]heptano.

30

50

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J= 8,2 Hz), 7,02 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 6,71 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,29 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,16 (3 H, m), 3,77 (1 H, m), 2,75 (3 H, m), 2,25 (1 H, d, J = 12,3 Hz), 2,10 (2 H, m), 1,57 (4 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,36 (6 H, m).

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano =1:2) Rf: 0,23.

35 TLC (NH gel, acetato de etilo/hexano= 1:1) Rf: 0,37.

Etapa 2. 4-[((4-[(2-Oxociclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 36 usando 4-[({4-[(trans-2-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 40, etapa 1) en lugar de 4-[({4-[(trans-2-hidroxiciclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,34 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,46 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,74 (1 H, dd J = 8,2, 4,7 Hz), 4,29 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,16 (2 H, m), 2,77-2,63 (3 H, m), 2,39-1,75 (10 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,38 (2 H, m).

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano =1:2) Rf: 0,25.

Etapa 3. 4-[({4-[(cis-2-Hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 36 usando 4-[({4-[(2-oxociclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 40, etapa 2) en lugar de 4-[({4-[(2-oxociclopentil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

55 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,68 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,58 (1 H, m), 4,29 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,16 (2 H, m), 3,89 (1 H, m), 2,77 (2 H, t, J = 11,9 Hz), 2,37 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 2,08 (2 H, m), 1,94-1,62 (6 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,40 -1,23 (5 H, m). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano = 1:2) Rf: 0,22.

### Etapa 4. Clorhidrato de cis-2-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 8 usando 4-[({4-[(*cis*-2-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 40, Etapa 3) en lugar de 4-{[(4-isobutioxi-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,49 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,69 (1 H, dd, J = 10,7, 4,6 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 6,9 Hz), 3,77 (1 H, ancho), 3,31 (2H, m), 2,92 (2 H, m), 2,17 (1 H, m), 2,0-1,34 (12 H, m).

No se observaron tres señales debidas a  $O\underline{H}$  y  $N\underline{H}$ .

EM (IEP) m/z: 347 (M-CI)<sup>+</sup>.

10

20

35

40

45

50

IR (KBr) v: 3410, 2937, 1611, 1531, 1431, 1082 cm<sup>-1</sup>.

15 <u>Etapa 5. 4-({4-[({4-[(cis-2-Hidroxiciclohexil)oxil]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 8 usando clorhidrato de *trans*-3-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclopentanol (Ejemplo 40, Etapa 4) en lugar de cloruro de 4-{[(isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,65 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,51 (1 H, m), 4,29 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 4,02 (1 H, m), 3,85-3,77 (5 H, m), 2,94 (2 H, d, J = 11,2 Hz), 2,39 (2 H, td, J = 11,4, 2,3 Hz), 2,33 (2 H, s), 2,05-1,39 (17 H, m).

25 No se observó una señal debida a OH.

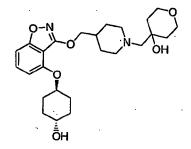
EM (IEP) m/z: 461 (M+H)<sup>+</sup>. p.f.: 125,2 °C.

IR (KBr) v: 3420, 2941, 1611, 1533, 1431, 1362, 1092 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 65,20; H, 7,88; N, 6,08. Encontrado: C, 65,01; H, 7,99; N, 5,87.

### 30 **EJEMPLO 41**:

### 



Etapa 1. 4-[({4-[(trans-4-Hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 7 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, etapa 2) y 1,4-ciclopentanodiol (mezcla de isómeros, *cis:trans*= aproximadamente 1:1) en lugar de 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol y 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,51 (1 H, m), 4,27 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 4,16 (2 H, m), 3,90 (1 H, m), 2,76 (2 H, t, J = 12,4 Hz), 2,15-2,10 (4 H, m), 1,82 (2 H, d, J = 12,0 Hz), 1,80-1,25 (16 H).

No se observó una señal debida a OH.

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano = 1:1) Rf: 0,20.

## Etapa 2. Clorhidrato de trans-4-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 8 usando 4-[({4-[(*trans*-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 41, Etapa 1) en lugar de 4-{[(4-isobutioxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]-metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

55 RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,97 (1 H, ancho), 8,63 (1 H, ancho), 7,51 (1 H, t, J= 8,2 Hz), 7,00 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 6,87 (1 H, d, J= 8,0 Hz), 4,56 (1 H, m), 4,23 (2 H, d, J= 6,9 Hz), 3,63 (1 H, m), 3,31 (2 H, m), 2,91 (2 H, g, J= 10,5 Hz),

2,18 (1 H, m), 2,05-1,80 (6 H, m), 1,60-1,30 (6 H, m). No se observó una señal debida a  $O\underline{H}$ . EM (IEP) m/z: 347 (M-CI) $^{+}$ .

5 <u>Etapa 3. 4-({4-[({4-[(trans-4-Hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-ol</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 8 usando clorhidrato de *trans*-4-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexanol (Ejemplo 41, Etapa 2) en lugar de cloruro de 4-{[(isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidinio.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,52 (1 H, m), 4,27 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,91 (1 H, m), 3,82-3,49 (4 H, m), 2,93 (2 H, d, J = 11,7 Hz), 2,41 (2 H, t, J = 11,7 Hz), 2,34 (2 H, s), 2,11 (4 H, m), 1,83-1,44 (13 H, m).

No se observaron dos señales debidas a  $O\underline{H}$ .

EM (IEP) m/z: 461 (M+H)<sup>+</sup>.

IR (KBr) v: 3396, 2939, 1611, 1529, 1431, 1366, 1097, 1080 cm<sup>-1</sup>.

#### **EJEMPLO 42:**

10

30

40

45

20 <u>Ácido 4-({4-[({4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico</u>

25 Etapa 1. trans-4-{[3-(Piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-[({4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 41, etapa 1) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}-metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 4,52 (1 H, m), 4,24 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,92 (1 H, m), 3,14 (2 H, d, J = 12,3 Hz), 2,67 (2 H, t, J = 12,2 Hz), 2,11 (5 H, m), 1,85 (2 H, d, J = 11,9 Hz), 1,71 (2 H, m), 1,5 (2 H, m), 1,31 (2 H, m). No se observaron dos señales debidas a OH y NH.

35 EM (IEP) m/z: 347 (M+H)<sup>+</sup>.

IR (KBr) v: 2939, 1612, 1541, 1431, 1363, 1086 cm<sup>-1</sup>.

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando trans-4-{[3-(Piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexanol (Ejemplo 42, Etapa 1) y 4-formiltetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 18, Etapa 1) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo. RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,52 (1 H, m), 4,25 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 3,94 (1 H, m), 3,83 (2 H, dd, J = 11,7, 3,4 Hz), 3,72 (3 H, s), 3,46 (2 H, t, J = 11,5 Hz), 2,79 (2 H, d, J = 11,4 Hz), 2,50 (2 H, s), 2,25 (2 H, t, J = 10,5 Hz), 2,11-2,00 (7 H, m), 1,77-1,47 (10 H, m).

No se observó una señal debida a OH.

50 TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) Rf: 0,24.

Etapa 3. Ácido 4-({4-[({4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)loxi]-1,2-benzisoxaol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-({4-[({4-[({trans-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-

carboxilato de metilo (Ejemplo 42, Etapa 2) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,48 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,84 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 4,55 (1 H, m), 4,17 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 3,67 (3 H, m), 3,31 (2H, m), 2,84 (2 H, d, J = 12,1 Hz), 2,50 (2 H, s), 2,22 (2 H, t, J = 11,9 Hz), 1,99 (2 H, m), 1,90-1,60 (7 H, m), 1,51-1,30 (8 H, m).

No se observaron dos señales debidas a OH y CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 489 (M+H) +, 487 (M-H).

IR (KBr) v: 1607, 1531, 1431, 1369, 1085 cm<sup>-1</sup>

10 Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. 0,2 H<sub>2</sub>O: C, 63,45; H, 7,45; N, 5,69. Encontrado: C, 63,37; H, 7,46; N, 5,58.

### **EJEMPLO 43:**

15

20

25

30

40

50

55

# Ácido 4-({4-[({4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

0-N CO<sub>2</sub>H

## Etapa 1. 4-[({4-{cis-4-{[tert-Butil(dimetil)silil]oxi}hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil] piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 7 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, etapa 2) y *trans*-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanol (*Org. Lett.* **2003**, *5*, 2319, "isómero más polar ") en lugar de 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol y 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,37 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,50 (1 H, m), 4,25 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 4,14 (2 H, m), 3,77 (1 H, m), 2,77 (2 H, t, J = 11,6 Hz), 2,05 (2 H, m), 1,85-1,26 (m, 20 H), 0,91 (9 H, s), 0,07 (6 H, s). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano =1:2) Rf: 0.60.

## Etapa 2. cis-4-{[3-(Piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-[({4-[(cis-4-{[[tert-butil(dimetil)silil]oxi}hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}-oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 43, etapa 1) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,78 (1 H, ancho), 4,37 (2 H, d, J = 2,3 Hz), 3,58 (1 H, m), 3,17 (2 H, d, J = 11,5 Hz), 2,64 (2 H, t, J = 11,5 Hz), 2,11 (2 H, d, J = 14,7 Hz), 1,99-1,91 (7 H, m), 1,66 (4 H, m).

No se observaron dos señales debidas a O<u>H</u> y N<u>H</u> EM (IEP) m/z: 347 (M+H)<sup>†</sup>.

IR (KBr) v: 3285, 2941, 1611, 1533, 1431, 1361, 1082 cm<sup>-1</sup>.

# 45 <u>Etapa 3. 4-({4-[(/d-[(/cis-4-Hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando *cis*-4-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexanol (Ejemplo 43, Etapa 2) y 4-formiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 18, Etapa 1) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,37 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,58 (1 H, ancho), 4,26 (2 H, d, J = 4,9 Hz), 3,85-3,77 (4 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,47 (2 H, t, J = 10,8 Hz), 2,79 (2 H, d, J = 11,4 Hz), 2,50 (2 H, s), 2,28-2,01 (6 H, m), 1,87-1,51 (13 H, m). TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) Rf: 0,18.

# Etapa 4. Ácido 4-({4-[(dis-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxaol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,62 (1 H, m), 4,35 (2 H, d, J = 4,8 Hz), 3,90 (2 H, d, J = 11,2 Hz), 3,84-3,75 (3 H, m), 3,26 (2 H, d, J = 12,2 Hz), 2,64 (4 H, m), 2,07 (2 H, m), 2,00-1,60 (13 H, m), 1,50 (2 H, m).

No se observaron dos señales debidas a OH y NH.

EM (IEP) m/z: 489 (M+H)<sup>+</sup>, 487 (M-H)<sup>-</sup>.

IR (KBr) v: 3393, 2949, 1616, 1529, 1371, 1084 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para  $C_{26}H_{36}N_2O_7$  2,2  $H_2O$ : C, 59,12; H, 7,71; N, 5,30. Encontrado: C, 59,08; H, 7,68; N, 5,20.

#### **EJEMPLO 44:**

5

20

25

30

35

50

# <u>Ácido</u> <u>trans-4-({4-[({4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)ciclohexanocarboxílico</u>

O-N OH

# Etapa 1. *trans*-4-({4-[({4-[(cis-4-Hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il}metil)ciclohexanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando cis-4-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexanol (Ejemplo 43, Etapa 2) y metilo trans-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (documento JP 49048639) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,77-4,67 (1 H, m), 4,38-4,31 (2 H, m), 3,78-3,63 (4 H, m), 3,06-2,90 (2 H, m), 2,37-0,86 (27 H, m). No se observó una señal debida a OH. EM (IEP) m/z: 501 (M+H) $^{+}$ .

Etapa 2. Ácido <u>trans-4-({4-[({4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil)piperidin-1-il}-metil)ciclohexanocarboxílico</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando trans-4-({4-[((4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (Ejemplo 44, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,49 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,83 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,69-4,61 (1 H, m), 4,18 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 3,65-3,52 (1 H, m), 2,91-2,77 (2 H, m), 2,19-1,18 (25 H, m), 0,96-0,75 (2 H, m). No se observaron señales debidas a CO<sub>2</sub>H y OH. EM (IEP) m/z: 473 (M+H)  $^{+}$ , 471 (M-H) $^{-}$ . p.f.: 182,7 °C. IR (KBr) v: 3447, 2941, 1611 cm $^{-1}$ .

Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 1,2H<sub>2</sub>O: C, 63,81; H, 8,01; N, 5,51. Encontrado: C, 63,78; H, 7,97; N, 5,48.

### **EJEMPLO 45:**

Ácido 1-({4-[({4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)-ciclopentano-carboxílico

Etapa 1. 1-([4-[(is-4-Hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi)metil]piperidin-1-il}-metil)ciclo-pentanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando cis-4-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexanol (Ejemplo 43, Etapa 2) y 1-formilciclopentanocarboxilato de metilo (Synthesis 1997, 32-34) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,68-4,58 (1 H, m), 4,27 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 3,83-3,65 (4 H, m), 2,93-2,79 (2 H, m), 2,60 (2 H, s), 2,37-0,86 (24 H, m). No se observó una señal debida a OH.

15 <u>Etapa 2. Ácido 1-({4-[(4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}metil)-ciclopentanocarboxílico</u>

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,50 (1 H, dd, J = 8,0, 8,4 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,84 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 4,70-4,61 (1 H, m), 4,18 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,68-3,49 (1 H, m), 3,02-2,87 (2 H, m), 2,60 (2 H, s), 2,34-2,16 (2 H, m), 2,07-1,23 (21 H, m).

No se observaron señales debidas a CO<sub>2</sub>H y OH. EM (IEP) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>, 471 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 189,6 °C. IR (KBr) v: 3422, 2951, 1608 cm<sup>-1</sup>.

 $Análisis\ calculado\ para\ C_{26}H_{36}N_2O_6.\ C,\ 66,08;\ H,\ 7,68;\ N,\ 5,93.\ Encontrado:\ C,\ 65,98;\ H,\ 7,83;\ N,\ 5,82.$ 

## **EJEMPLO 46:**

5

10

20

25

30

35

40

45

Ácido 4-[(4-{[cis-4-(hidroximetil)ciclohexil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)-metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

## Etapa 1. (trans-4-Hidroxiciclohexil)acetato de metilo

A una mezcla de *trans*-4-(hidroximetil)ciclohexanol (1,8 g, 14 mmol, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 4281-4284.), trietilamina (2,4 ml, 17 mmol) y *N*,*N*-dimetilaminopiridina (0,34 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se añadió anhídrido acético (1,4 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 48 h, la mezcla se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, hidrogenocabonato de sodio acuoso y salmuera. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 1:1 hasta 1:2) dando 1,2 g (50 %) el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

### ES 2 523 459 T3

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,89 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,66-3,50 (1 H, m), 2,15-1,95 (5 H, m), 1,90-1,75 (2 H, m), 1,72-1,46 (1 H, m), 1,37-1,18 (2 H, m), 1,15-0,95 (2 H, m). No se observó una señal debida a OH.

5

- Etapa 2. 4-({[4-({cis-4-[(Acetiloxi)metil]ciclohexil}oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-carboxilato de tercbutilo
- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 7 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, etapa 2) y (*trans*-4-hidroxiciclohexil)acetato de metilo (Ejemplo 46, Etapa 1) en lugar de 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol y 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.
- RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 8,3 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,78-4,70 (1 H, m), 4,31-3,89 (6 H, m), 2,86-2,66 (2 H, m), 2,21-1,19 (26 H, m).
  - Etapa 3. (cis-4-{[3-(Piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexil)acetato de metilo
- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-({[4-({cis-4-[(acetiloxi)metil]ciclohexil}oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 46, Etapa 2) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.
- RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,38 (1 H, dd, *J* = 7,9, 8,4 Hz), 6,96 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,59 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 4,78-4,70 (1 H, m), 4,27 (2 H, d, *J* = 6,8 Hz), 3,93 (2 H, d, *J* = 7,0 Hz), 3,33-3,22 (2 H, m), 2,83-2,68 (2 H, m), 2,22-1,37 (17 H, m). No se observó una señal debida a NH.
  - <u>Etapa 4. 4-{[4-({[d-({[cis-4-[(Acetiloxi)metil]ciclohexil}oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo</u>

30

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando (*cis*-4-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexil)acetato de metilo (Ejemplo 46, Etapa 3) y 4-formiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 18, Etapa 1) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

35

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,36 (1 H, dd, J = 7,9, 8,6 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,58 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,77-4,66 (1 H, m), 4,22 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,96-3,65 (7 H, m), 3,54-3,37 (2 H, m), 2,83-2,67 (2 H, m), 2,51 (2 H, s), 2,30-1,19 (23 H, m). EM (IEP) m/z: 559 (M+H) $^{+}$ .

40

- Etapa Ácido 5,4-[(4-{[(4-{[cis-4-(hidroximetil)ciclohexil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico
- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-{[4-({[4-({cis-4-[(acetiloxi)metil]ciclohexil}oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 46, Etapa 4) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.
- RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,49 (1 H, t, J = 8,5 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 6,83 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 4,88-4,80 (1 H, m), 4,17 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,76-3,73 (2 H, m), 3,49-3,18 (4 H, m), 2,90-2,77 (2 H, m), 2,50 (2 H, s), 2,30-2,13 (2 H, m), 2,04-1,18 (18 H, m).
  - No se observaron señales debidas a  $CO_2\underline{H}$  y  $O\underline{H}$ .
  - EM (IEP) m/z: 503 (M+H)<sup>+</sup>, 501 (M-H)<sup>-</sup>, p.f.: 197,2 °C.
  - IR (KBr) v: 3441, 2926, 1610 cm<sup>-1</sup>
- 55 Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C, 64,52; H, 7,62; N, 5,57. Encontrado: C, 64,46; H, 7,82; N, 5,46.

### **EJEMPLO 47:**

Ácido trans-4-[(4-{[(4-{[cis-4-(hidroximetil)ciclohexil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxilmetil}-piperidin-1-il)metil]ciclohexanocarboxílico

Etapa 1. *trans*-4-{[4-({[4-({cis}-4-[(Acetiloxi)metil]ciclohexil)oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}-metil)piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando (*cis*-4-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexil)acetato de metilo (Ejemplo 46, Etapa 3) y *trans*-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (documento JP 49048639) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,37 (1 H, dd, J = 8,1, 8,3 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,78-4,72 (1 H, m), 4,25 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 3,92 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 3,70-3,64 (5 H, m), 2,94-2,83 (2 H, m), 2,33-0,82 (29 H, m).

<u>Etapa 2. Ácido trans-4-[(4-{[cis-4-(hidroximetil)ciclohexil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-il)metil]ciclohexanocarboxílico</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando trans-4-{[4-({[4-({cis-4-[(acetiloxi)metil]ciclohexil}oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-

il]metil]ciclohexanocarboxilato de metilo (Ejemplo 47, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi]metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo. RMN de  $^1$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,51 (1 H, dd, J = 7,9, 8,6 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,89-4,81 (1 H, m), 4,28-4,14 (2 H, m), 3,24 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 2,20-0,80 (30 H, m).

No se observaron señales debidas a CO<sub>2</sub>H y OH.

EM (IEP) m/z: 501 (M+H)<sup>+</sup>, 499 (M-H)<sup>-</sup>.

IR (KBr) v: 3386, 2934, 1612, 1083 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·2H<sub>2</sub>O: C, 62,67; H, 8,26; N, 5,22. Encontrado: C, 62,75; H, 7,94; N, 5,09.

### **EJEMPLO 48:**

5

10

20

25

30

Ácido 1-[(4-{[(4-{[(cis-4-(hidroximetil)ciclohexil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclopentanocarboxílico

Etapa 1. 1-{[4-{((cis-4-[(Acetiloxi)metil]ciclohexil}oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]metil}ciclopentanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando (*cis*-4-{[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}ciclohexil)acetato de metilo (Ejemplo 46, Etapa 3) y metilo 1-formilciclopentanocarboxilato de (*Synthesis* **1997**, 32-34) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,37 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,77-4,70 (1 H, m), 4,22 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,92 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,67 (3 H, s), 3,57 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 2,88-2,77 (2 H, m), 2,58 (2 H, s), 2,21-1,23 (25 H, m).

45

40

Etapa 2. Ácido 1-[(4-{[(4-{[cis-4-(hidroximetil)ciclohexil]oxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclopentanocarboxílico

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 1-{[4-({[4-({cis-4-[(acetiloxi)metil]ciclohexil}oxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo (Ejemplo 48, Etapa 1) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,50 (1 H, t, J = 8,6 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,83 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 4,88-4,80 (1 H, m), 4,18 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,24 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 2,99-2,87 (2 H, m), 2,60 (2 H, s), 2,27-2,12 (2 H, m), 2,04-1,20 (22 H, m).

No se observaron señales debidas a  $CO_2H$  y OH. EM (IEP) m/z: 487 (M+H) $^{+}$ , 485 (M-H) . p.f.: 188,0 °C.

IR (KBr) v: 3318, 2937, 1613 cm<sup>-1</sup>.

15 Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 66,64; H, 7,87; N, 5,76. Encontrado: C, 66,82; H, 8,04; N, 5,77.

#### **EJEMPLO 49:**

5

20

40

Ácido 4-[(4-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

O-N CO<sub>2</sub>H

### Etapa 1. 4-{[(4-{[1-(Hidroximetil)ciclobutil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 9 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, Etapa 2) y ciclobutano-1,1-diildimetanol (documento DE 19735574) en lugar de 4-[(4-metoxibencil)oxi]-1,2-benzisoxazol-3-ol y 1-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil}ciclopentanocarboxilato de metilo.
- 30 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,42 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 4,26 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,21 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,15 (2 H, s), 3,79 (2 H, d, J = 3,9 Hz), 2,87-2,68 (2 H, m), 2,65-2,50 (1 H, m), 2,05-1,93 (6 H, m), 1,90-1,68 (4 H, m), 1,47 (9 H, s). No se observó una señal debida a OH.
- 35 Etapa 2. [1-({[3-(Piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}metil)ciclobutil]metanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-{[(4-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 49, Etapa 1) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,41 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 4,28 (2 H, d, J = 3,1 Hz), 4,11 (2 H, s), 3,77 (2 H, s), 3,22-3,12 (2 H, m), 2,74-2,60 (2 H, m), 2,34-2,15 (2 H, m), 2,03-1,60 (9 H, m). No se observaron señales debidas a NH y OH.

45 EM (IEP) m/z: 347 (M+H) <sup>+</sup>.

Etapa 3. 4-[(4-{[(4-{[(1-(Hidroximetil)ciclobutil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando [1-({[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}metil)ciclobutil]metanol (Ejemplo 49, Etapa 2) y 4-formiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 18, Etapa 1) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutano-carboxilato de metilo.
- 55 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 4,14 (2 H, s), 3,90-3,76 (6 H, m), 3,72 (2 H, s), 3,61-3,40 (2 H, m), 2,84-2,71 (2 H, m), 2,67-2,43 (1 H, s ancho), 2,51 (2 H, s), 2,32-2,13 (2 H, m), 2,14-1,93 (9 H, m), 1,90-1,50 (2 H, m), 1,50-1,30 (2 H, m). No se observó una señal debida a OH. EM (IEP) m/z: 503 (M+H) $^{+}$ .

Etapa 4. Ácido 4-[(4-{[(4-{[(4-{[(4-{[(4-{[(4-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1 usando 4-[(4-{[(4-{[(4-{[(4-{[(4-{[(4-{[(4-{(1-{(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 49, Etapa 3) en lugar de 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.
- 10 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,44 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,03 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 4,29 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,17 (2 H, s), 3,95-3,77 (4 H, m), 3,79 (2 H, s), 3,22-3,11 (2 H, m), 2,65-2,53 (2 H, m), 2,61 (2 H, s), 2,10-1,90 (11 H, m), 1,70-1,39 (4 H, m).

No se observaron señales debidas a OH y CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 489 (M+H)<sup>+</sup>, 487 (M-H)'.

15 IR (KBr) v: 3420, 2937, 2856, 1614; 1531, 1433, 1369, 1346, 1279, 1097, 785 cm<sup>-1</sup> Análisis calculado para  $C_{26}H_{36}N_2O_7\cdot 0$ ,6  $H_2O$ : C, 62,53; H, 7,51; N, 5,61; Encontrado: C, 62,35; H, 7,89; N, 5,44.

#### **EJEMPLO 50:**

20

25

30

Ácido 1-[(4-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil] ciclobutanocarboxílico

Etapa 1. 1-[(4-{[1-(Hidroximetil)ciclobutil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-il)metil] ciclobutanocarboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando [1-({[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}metil)ciclobutil]metanol (Ejemplo 49, Etapa 2) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,41 (1 H, t, J = 8,6 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,60 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,13 (2 H, s), 3,79 (2 H, s), 3,72 (3 H, s), 2,90-2,77 (2 H, m), 2,75 (2 H, s), 2,51-2,38 (2 H, m), 2,20-1,65 (15 H, m), 1,55-1,34 (2 H, m).

No se observó una señal debida a O<u>H</u>.

35 EM (IEP) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2. Ácido 1-[(4-{[(4-{[(4-{[(4-{[(1-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil|ciclobutanocarboxílico

- 45 RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,43 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 4,28 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,16 (2 H, s), 3,80 (2 H, s), 3,15-3,02 (2 H, m), 2,80 (2 H, s), 2,61-2,20 (5 H, m), 2,08-1,80 (12 H, m), 1,65-1,43 (2 H, m).

No se observaron señales debidas a  $CO_2\underline{H}$  y  $O\underline{H}$ .

EM (IEP) m/z: 459 (M+H)<sup>+</sup>, 457 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 194,2 °C.

50 IR (KBr) v: 3329, 2939, 1614, 1531, 1433, 1369, 1344, 1286, 1096, 791 cm<sup>-1</sup>
Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·0,1 H<sub>2</sub>O: C, 65,23; H, 7,49; N, 6,09; Encontrado: C, 64,98; H, 7,37; N, 5,98.

### **EJEMPLO 51:**

Ácido 4-[(4-{[1-(hidroximetil)ciclopentil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]

55 <u>tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico</u>

15

30

35

50

#### Etapa 1. 1-(Hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de metilo

A una solución de 1-formilciclopentanocarboxilato de metilo (954 mg, 6,11 mmol, *Synthesis* **1997**, 32-34) en etanol (10 ml) se añadió tetrahidroborato de sodio (104 mg, 2,75 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 30 min, la mezcla se concentró a vacío dando un aceite. El aceite residual se disolvió con acetato de etilo y la solución se lavó con salmuera. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando 806 mg (83 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin posterior purificación.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,72 (3 H, s), 3,58 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 2,55 (1 H, t, J = 6,8 Hz), 2,00 (2 H, m), 1,77-1,59 (6 H, m).

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano = 1:2) Rf: 0,24.

Etapa 2. 4-{[(4-{[-(metoxicarbonil)ciclopentil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-carboxilato de tercbutilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 7 usando 4-{[(4-hidroxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 17, etapa 2) y 1-(hidroximetil)ciclopentanocaboxilato de metilo (Ejemplo 51, Etapa 1) en lugar de 4-(benciloxi)-1,2-benzisoxazol-3-ol y 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (1 H, t, *J* = 8,2 Hz), 6,99 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,59 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 4,22 (2 H, d, *J* = 6,6 Hz), 4,18 (2 H, m), 4,16 (2 H, s), 3,69 (3 H, s), 2,79 (2 H, t, *J* = 12,3 Hz), 2,13 (2 H, m), 1,86-1,60 (9 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,30 (2 H, m).

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano =1:2) Rf: 0,54.

Etapa 3. 4-{[(4-{[1-(Hidroximetil)ciclopentil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (50,7 mg, 1,34 mmol) en éter dietílico (5 ml) se añadió una solución en éter (3 ml) de 4-{[(4-{[1-(metoxicarbonil)ciclopentil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 51, etapa 2, 600 mg, 1,23 mmol) a 0 °C. Después de agitarse durante 30 min, acetato de etilo se añadió a la mezcla. A continuación, la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 2N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando 456 mg (81 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin posterior purificación.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,41 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,27 (2 H, d, J = 40 6,6 Hz), 4,16 (2 H, m), 4,00 (2 H, s), 3,61 (2 H, s), 2,74 (2 H, t, J = 12,4 Hz), 2,09 (1 H, m), 1,85 (2 H, d, J = 13,9 Hz), 1,82-1,23 (19 H, m).

No se observó una señal debida a OH.

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano =1:2) Rf: 0,26.

45 Etapa 4. [1-({[3-(Piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}metil)ciclopentil]metanol

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando 4-{[(4-{[1-(hidroximetil)ciclopentil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 51, Etapa 3) en lugar de 4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 6,78 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,56 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,28 (2 H, d, J = 4,1 Hz), 3,90 (2 H, s), 3,79 (2 H, d, J = 1,6 Hz), 3,52 (1 H, ancho), 3,14 (2 H, d, J = 11,5 Hz), 2,65 (2 H, m), 1,95 (1 H, m), 1,81-1,43 (m, 12 H).

No ser observó señal debida a N<u>H</u>. EM (IEP) m/z: 361 (M+H)<sup>†</sup>.

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando [1-({[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}metil)ciclopentil]metanol (Ejemplo 51, Etapa 4) y 4-formiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 18, Etapa 1) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,24 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 3,99 (2 H, s), 3,83 (2 H, m), 3,77 (2 H, s), 3,71 (3 H, s), 3,47 (2 H, m), 2,75 (2 H, m), 2,51 (2 H, s), 2,25 (2 H, t, J = 11,6 Hz), 2,02 (2 H, m), 1,88-1,40 (15 H, m).

10 No se observó una señal debida a OH.

TLC (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:2) Rf: 0,08.

TLC (NH gel, acetato de etilo/hexano 1:1) Rf: 0,47.

Etapa 6. Ácido 4-[(4-{[1-(hidroximetil)ciclopentil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxilmetil}-piperidin-1-il)metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,40 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,58 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,27 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 3,97 (2 H, s), 3,74 (4 H, m), 3,65 (2 H, s), 3,07 (2 H, d, J = 10,7 Hz), 2,54 (2 H, s), 2,43 (2 H, t, J = 10,9 Hz), 1,95 (2 H, d, J = 12,7 Hz), 1,85 (2 H, d, J = 13,5 Hz), 1,66-1,45 (13 H, m).

No se observaron dos señales debidas a OH y CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 503 (M+H)<sup>+</sup>, 501 (M-H)<sup>-</sup>.

IR (KBr) v: 3358, 2949, 1614, 1533, 1433, 1096 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> · 1,5 H<sub>2</sub>O: C, 61,23; H, 7,80; N, 5,29. Encontrado: C, 61,17; H, 7,75; N, 4,98.

#### 30 **EJEMPLO 52**:

5

20

35

45

55

# <u>Ácido 1-[(4-{[(4-{[(4-{[(1-(hidroximetil)ciclopentil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxílico</u>

<u>Etapa 1. 1-[(4-{[(4-{[(1-(Hidroximetil)ciclopentil]metoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}-piperidin-1-il)metil|ciclobutanocarboxilato de metilo</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2 usando [1-({[3-(piperidin-4-ilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-4-il]oxi}metil)ciclopentil]metanol (Ejemplo 51, Etapa 4) en lugar de 3-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,39 (1 H, t, J = 8,2 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,58 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,23 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 3,97 (2 H, s), 3,75 (2 H, s), 3,71 (3H, s), 2,81 (2 H, d, J = 11,2 Hz), 2,72 (2 H, s), 2,43 (4 H, m), 2,06 -1,39 (17 H, m).

No se observó una señal debida a OH.

TLC (NH gel, acetato de etilo/hexano 1:1) Rf: 0,57.

Etapa 2. Ácido 1-[(4-{[4-{[1-(hidroximetil)ciclopentil]metoxi}-1,2-benzisoxazol)-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,42 (1 H, t, J = 8,3 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,29 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 4,00 (2 H, s), 3,65 (2 H, s), 3,07 (2 H, d, J = 10,7 Hz), 2,80 (2 H, s), 2,80-2,25 (6 H, m), 2,10-1,93 (5 H, m), 1.69-1.55 (10 H, m).

No se observaron dos señales debidas a OH y CO<sub>2</sub>H.

EM (IEP) m/z: 473 (M+H)<sup>+</sup>, 471 (M-H)<sup>-</sup>.

IR (KBr) v: 3302, 2945, 1622, 1611, 1568, 1533, 1431, 1094 cm<sup>-1</sup>.

Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> - H<sub>2</sub>O: C, 63,65; H, 7,81; N, 5,71. Encontrado: C, 63,38; H, 7,79; N, 5,63.

#### 5 **EJEMPLO 53**:

10

15

20

25

40

50

55

60

Ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]amino}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

Etapa 1. 2-Fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído

A una suspensión de 2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzonitrilo (2,3 g, 11 mmol, J. Heterocyclic Chem. 1988, 25, 1173-1177) en tolueno (40 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 11 ml, 11 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió a la mezcla metanol (3,0 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min, luego se añadió a la mezcla ácido clorhídrico 2N (6,0 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y se lavó con hidrogenocabonato de sodio acuoso. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío dando un sólido. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1) proporcionando 2,2 g (94 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10,45 (1 H, s), 7,60-7,45 (1 H, m), 6,95-6,71 (2 H, m), 4,48 (2 H, q, J=7,9 Hz).

## Etapa 2. Oxima de 2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 16 usando 2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (Ejemplo 53, Etapa 1) en lugar de 2-fluoro-6-isobutoxibenzaldehído.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,15 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 7,39-7,28 (1 H, m), 6,94-6,84 (1 H, m), 6,72 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,43 (2 H, q, J = 7,9 Hz).

## Etapa 3. Cloruro de 2-fluoro-N-hidroxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenocarboximidoilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 16 usando oxima de 2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (Ejemplo 53, Etapa 2) en lugar de oxima de 2-fluoro-6-isobutoxibenzaldehído.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,27 (1 H, ancho), 7,49-7,39 (1 H, m), 6,95-6,85 (1 H, m), 6,75 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 4,52-4,36 (2 H, m).

Etapa 4. 4-{[4-({[[2-Fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](hidroxiimino)metil]amino}metil)-piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 8 del Ejemplo 16 usando cloruro de 2-fluoro-*N*-hidroxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenocarboximidoilo (Ejemplo 53, Etapa 3) en lugar de cloruro de 2-fluoro-*N*-hidroxi-6-isobutoxibencenocarboximidoilo.

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,44-7,32 (1 H, m), 6,88 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 5,44-5,33 (1 H, m), 4,41 (2 H, q, J = 7,9 Hz), 3,85-3,74 (2 H, m), 3,68 (3 H, s), 3,51-3,77 (2 H, m), 2,76-2,60 (4 H, m), 2,45 (2 H, s), 2,16-1,96 (4 H, m), 1,62-1,46 (4 H, m), 1,35-0,94 (3 H, m). No se observó una señal debida a O $\underline{H}$ .

EM (IEP) m/z: 506 (M+H)<sup>+</sup>.

<u>Etapa 5. 4-{[4-{2,2,2-Trifluoroetoxi}-1,2-benzisoxazol-3-il]amino}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo</u>

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 9 del Ejemplo 16 usando 4-{[4-({[[2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](hidroxiimino)metil]amino}metil)-piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 53, Etapa 4) en lugar de 4-{[4-({[(2-fluoro-6-isobutoxifenil)(hidroxiimino)metil]amino}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo.

## ES 2 523 459 T3

RMN de  $^{1}$ H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 8,6 Hz), 7,06 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,50 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,94-4,84 (1 H, m), 4,51 (2 H, q, J = 7,9 Hz), 3,87-3,76 (2 H, m), 3,71 (3 H, m), 3,53-3,39 (2 H, m), 3,25 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 2,80-2,69 (2 H, m), 2,50 (2 H, s), 2,27-2,14 (2 H, m), 2,10-2,00 (2 H, m), 1,75-1,20 (7 H, m).

5 EM (IEP) m/z: 486 (M+H)<sup>+</sup>.

<u>Etapa 6. Ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]amino}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico</u>

- El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 7 del Ejemplo 9 usando 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]amino}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 53, Etapa 5) en lugar de 1-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclopentanocarboxilato de metilo.
- 15 RMN de  $^{1}$ H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,50 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,13 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 5,44 (1 H, t, J = 5,9 Hz), 5,00 (2 H, q, J = 8,8 Hz), 3,75-3,62 (2 H, m), 3,47-3,30 (2 H, m), 3,20-3,10 (2 H, m), 2,87-2,76 (2 H, m), 2,49 (2 H, s), 2,25-2,11 (2 H, m), 1,93-1,11 (9 H, m). No se observó una señal debida a CO<sub>2</sub>H. EM (IEP) m/z: 472 (M+H)<sup>+</sup>, 470 (M-H)<sup>-</sup>. p.f.: 171,9 °C.
- 20 IR (KBr) v: 3431. 2951, 1618, 1162, 1118 cm<sup>-1</sup>. Análisis calculado para  $C_{22}H_{28}N_3O_5F_3\cdot H_2O$ : C, 53,98; H, 6,18; N, 8,58. Encontrado: C, 54,25; H, 6,17; N, 8,59.

### REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

o una sal y éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que: A es  $-C(R^2)(R^3)$ -, o cicloalquileno  $C_3-C_6$ ; estando dicho cicloalquileno  $C_3-C_6$  no sustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente

halógeno, hidroxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, estando dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del

grupo que consiste en halógeno, hidroxi y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

R² y R³, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 3-6 miembros; estando dicho anillo no sustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en

B es -O- o -N(H)-;

5

10

25

35

40

45

20 R<sup>1</sup> es carboxi, tetrazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo o hidroxi;

 $R^4$  es un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$ , heterociclilo y - $CH_2$ - $R^5$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_8$  no sustituido o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo y alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ; en la que

 $R^5$  está seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, isopropilo y cicloalquilo  $C_4$ - $C_8$ ; estando dicho cicloalquilo  $C_4$ - $C_6$  no sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, alcoxi  $C_1$ - $C_4$  e hidroxi-alquilo  $C_1$ - $C_4$ ;

30 m es 1 o 2; y n es 1 o 2.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en el que: A es  $-C(R^2)(R^3)$ - o cicloalquileno  $C_3-C_6$ ; en el que

 $R^2$  y  $R^3$  están independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_1$ - $C_4$ ; o

 $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  o heterociclilo; estando dicho cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  y dicho heterociclilo no sustituido;

R<sup>1</sup> es carboxi o hidroxi;

R<sup>4</sup> es un grupo seleccionado del grupo que consiste en trifluoroetilo, isobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, (1-hidroxiciclopentil)metilo, 2-hidroxiciclopentilo, 2-metoxiciclopentilo, 2-oxociclopentilo, 3-hidroxiciclopentilo, 2-hidroxiciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 4-(hidroximetil)ciclohexilo, [1-(hidroximetil)ciclopentil]metilo;

m es 1 o 2; y

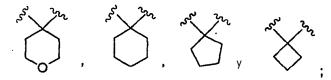
50 n es 1.

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en el que:

55 A es  $-C(R^2)(R^3)$ -; en el que

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están independientemente seleccionados del grupo que consiste en fluoro, metilo, y etilo; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en



B es -O- R<sup>1</sup> es carboxi; R<sup>4</sup> es trifluoroetilo, isobutilo o ciclobutilmetilo;

m es 1; y

n es 1.

5

4. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, que se selecciona de:

10 ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;

ácido 1-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutano-carboxílico; ácido 2,2-dimetil-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-propanoico;

ácido *trans*-4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclohexanocarboxílico; ácido 4-{2-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;

ácido 2,2-difluoro-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]propanoico; ácido 4-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}etil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;

20 ácido 4-[((4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico; ácido 1-[((4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxílico; ácido 4-[2-(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico; ácido 4-[((4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclohexanocarboxílico; ácido 4-[((4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)amino]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;

25 ácido 4-{[4-(([4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico; ácido 3-[4-(([4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico; y ácido 4-{[4-(([4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]amino}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

55

5. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, que se selecciona de: ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico:

ácido 1-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}ciclobutano-carboxílico;

ácido 2,2-dimetil-3-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-propanoico; ácido *trans*-4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-ciclohexanocarboxílico; ácido 4-{2-[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]etil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;

ácido 4-[((4-[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico;

40 ácido 1-[((4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxílico; ácido 4-[2-(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)etil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico; ácido *trans*-4-[(4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]ciclohexanocarboxílico; ácido 4-[((4-{[(4-isobutoxi-1,2-benzisoxazol-3-il)amino]metil}piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico; ácido 4-{[4-(([4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi]metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico;

45 ácido 3-[4-({[4-(ciclobutilmetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico; y ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]amino}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
  - 7. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 6, que comprende además otro agente farmacológicamente activo.
  - 8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor  $5-HT_4$ .
- 9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha afección es enfermedad por reflujo gastroesofágica, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia

funcional, síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, vómito, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes o síndrome de apnea.