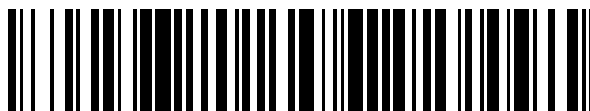


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 885**

51 Int. Cl.:

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2012 E 12716662 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 2758394**

54 Título: **Compuestos heteroarilo como ligandos del receptor de 5-HT4**

30 Prioridad:

19.09.2011 IN CH32032011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.03.2015

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers Road No. 5, Avenue 7, Banjara
Hills
Hyderabad 500 034, Andra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
MOHAMMED, ABDUL RASHEED;
YARLAGADDA, SURESH;
RAVELLA, SRINIVASA RAO;
SHINDE, ANIL KARBHARI;
KAMBHAMPATI, RAMASASTRI;
ROAYAPALLEY, PRAVEEN KUMAR;
JAYARAJAN, PRADEEP;
BHYRAPUNENI, GOPINADH;
PATNALA, SRIRAMACHANDRA MURTHY;
RAVULA, JYOTHSNA y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 531 885 T3

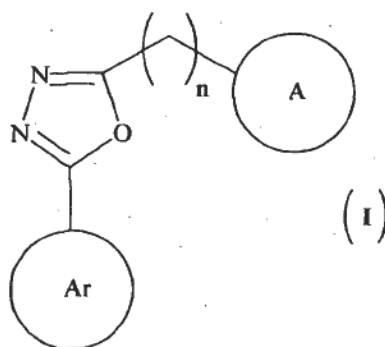
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heteroarilo como ligandos del receptor de 5-HT₄

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con compuestos novedosos de fórmula (I) y sus sales y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen, para el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con los receptores de 5-HT₄.



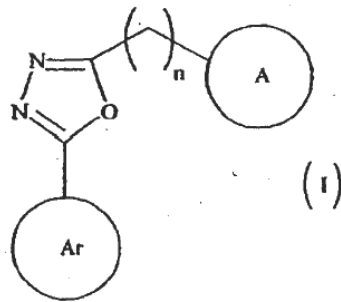
Antecedentes de la invención

10 El receptor de 5-HT₄ ha sido reconocido oficialmente (Humphrey et al., 1993) e identificado en una variedad de tejidos a través de muchas especies (para revisión véase Ford y Clarke, 1993). Se encuentra que los moduladores de los receptores de 5-HT₄ (por ejemplo, agonistas y antagonistas) son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedades del sistema nervioso central, trastornos cognitivos, demencia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, la esquizofrenia y trastornos cardiovasculares como el fallo cardíaco y arritmia cardíaca (Corsi.M et al., Pharmacological analysis of 5-hydroxytryptamine effects on electrically stimulated human isolated urinary bladder, Br.J.Pharmacol. 1991, 104(3), 719-725; Waikar.M.V et al., Evidence for an inhibitory 5-HT₄ receptor in urinary bladder of rhesus and Cynomolgus monkeys, Br.J.Pharmacol. 1994, 111(1), 213-218; Anthony P. D. W. Ford et al., The 5-HT₄ Receptor, Med. Res. Rev. 1993, 13(6), 633-662; Gary W. Gullikson et al., Gastrointestinal motility responses to the S and R enantiomers of zacopride a 5-HT₄ agonist and 5-HT₃ antagonist, Drug Dev. Res. 1992, 26(4), 405-417; Kaumann.A.J et al., A 5-HT₄-like receptor in human right atrium, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991,344(2), 150-159).

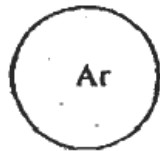
25 Las publicaciones de patentes WO97/17345A1, US20060194842, US20080207690, US2008025113 y US20080269211 divulgan algunos compuestos de los receptores de 5-HT₄. Mientras que algunos ligandos del receptor de 5-HT₄ han sido divulgados, y todavía existe una necesidad y el alcance para descubrir nuevos fármacos con estructuras químicas novedosas para el tratamiento de los trastornos afectados por el receptor de 5-HT₄.

Resumen de la invención

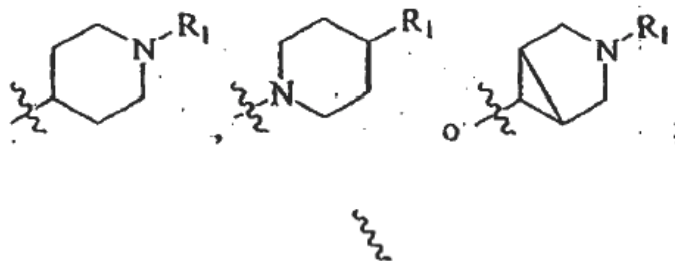
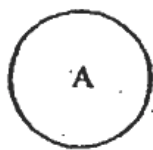
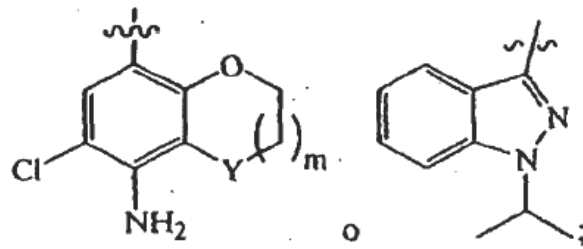
La presente invención se relaciona con compuestos de ligandos de 5-HT₄ novedosos de la fórmula (I),



en donde,

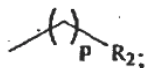


es



es punto de unión;

R₁ es alquilo, R₃-O-R₃ o



- 5 R₂ es cicloalquilo o heterociclilo, y opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo o -CO-OR₃;
 R₃ es alquilo;
 "Y" es C u O;
 "m" es un entero que varía de 0 a 1; con la condición de cuando m es 0 entonces R₁ es cicloalquilo o heterociclilo;
 "n" es un entero que varía de 0 a 2;
- 10 "p" es un entero que varía de 0 a 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- La presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (1), para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con los receptores de 5-HT₄.
- 15 Específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos, como el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, demencia o esquizofrenia.
- En otro aspecto, la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- En todavía otro aspecto, la solicitud divulga un método de tratamiento para usar compuestos de fórmula (I).
- 20 En aún otro aspecto, la invención se relaciona adicionalmente con el proceso para preparar compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables
- Los compuestos representativos de la presente invención incluyen aquellos especificados a continuación y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención no debe interpretarse como limitada a ellos.
- Hemi fumarato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 25 Sal de L(+)-tartrato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil piperdin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-il amina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil piperdin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-il amina;
- Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-[5-[1-(3-metoxipropil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
- Sal de L(+)-tartrato de 3-[5-(1-Ciclobutil-piperidin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;
- Sal de oxalato de de 6-Cloro-8-[5-(3-ciclobutil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-ilamina;
- 30 sal de oxalato de etil éster del ácido 4-[5-(8-Amino-7-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxan-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico;
- Sal de oxalato de 5-Cloro-7-[5-[1-(tetrahidropiran-4-il)piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro benzofuran-4-il amina;
- 6-Cloro-8-[5-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-[1-(3-metil-butyl)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;

- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 5 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 10 Etil éster del ácido 4-[5-(5-Amino-6-cloro-cromano-8-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico;
- 6-Cloro-8-[5-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(3-ciclobutilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 15 6-Cloro-8-[5-(3-ciclopropilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 5-Cloro-7-[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilamina;
- Sal de oxalato de 5-Cloro-7-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilamina;
- 20 Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- 25 Oxalato de 5-Cloro-7-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilamina;
- Oxalato de etil éster del ácido 4-[5-(4-Amino-5-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico;
- 3-[5-(1-Ciclobutilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;
- 30 1-Isopropil-3-[5-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
- 3-[5-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;
- 1-Isopropil-3-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;

3-[5-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

1-Isopropil-3-[5-[1-(3-metil-butyl)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;

3-[5-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

3-[5-(1-Ciclopentil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

5 Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-[5-[3-(3-metoxi-propil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;

Sal de oxalato de 3-[5-(3-Ciclobutil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

Sal de oxalato de 3-[5-(3-Ciclobutilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

Sal de oxalato de 3-[5-(3-Ciclopropilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;

10 Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;

Oxalato de 1-Isopropil-3-[5-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;

Sal de oxalato de 3-[5-(1-ciclobutilpiperidin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol.

Descripción detallada de la invención

15 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y las reivindicaciones tienen los significados dados a continuación:

El término "alquilo" significa radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a tres átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Grupos "alquilo" de ejemplo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y similares.

20 El término "cicloalquilo" significa anillo mono cíclico no aromático de 3 a 8 átomos de carbono. Los grupos "cicloalquilo" de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

El término "heterociclilo" significa anillo mono cíclico no aromático de 2 a 7 átomos de carbono, cuyas estructuras de anillo incluyen 1 a 3 heteroátomos, estos átomos adicionales se pueden repetir más de una vez en el anillo. Grupos "heterociclilo" de ejemplo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y similares.

25 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, siendo tratado el mamífero con la misma.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" está definida como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, condición o trastorno particular (ii) elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descrito aquí.

35 Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente se refiere a 25 – 40°C. A menos que se establezca otra cosa, todos los espectros de masas se llevaron a cabo utilizando condiciones de ESI. Los espectros de ¹H-RMN se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se utilizó como solvente cloroformo deuterado, metanol o dimetilsulfóxido. TMS se utilizó como estándar de referencia interna. Los valores de desplazamiento químico son expresados en valores de partes por millón (δ). Las siguientes abreviaturas son utilizadas para la multiplicidad para las señales de RMN: s= singlete, bs= singlete ancho, d= doblete, t= triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h= hepteto, dd= doblete doble, dt = triplete doble, tt = triplete de tripletes, m = multiplete. Cromatografía se refiere a cromatografía de columna realizada usando sílica gel de malla 100 - 200 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida).

40 Composiciones farmacéuticas

Para utilizar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

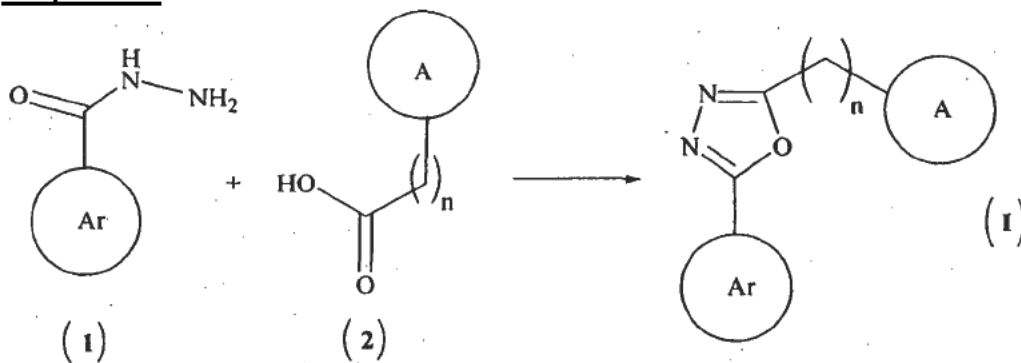
5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente farmacéuticamente aceptable es portador o diluyente. Así, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, intranasal o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea). Tales composiciones y procesos farmacéuticos para preparar los mismos son bien conocidos en la técnica (The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, 21st Edition, Williams & Wilkins, 2006).

10 La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la ruta de administración, la edad y el peso del paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad a ser tratada y factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia aquí a una cantidad farmacológicamente efectiva de los compuestos de fórmula general (I) se refiere a los factores antes mencionados.

Métodos de preparación

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el **Esquema I** y el **Esquema II** como se muestra a continuación

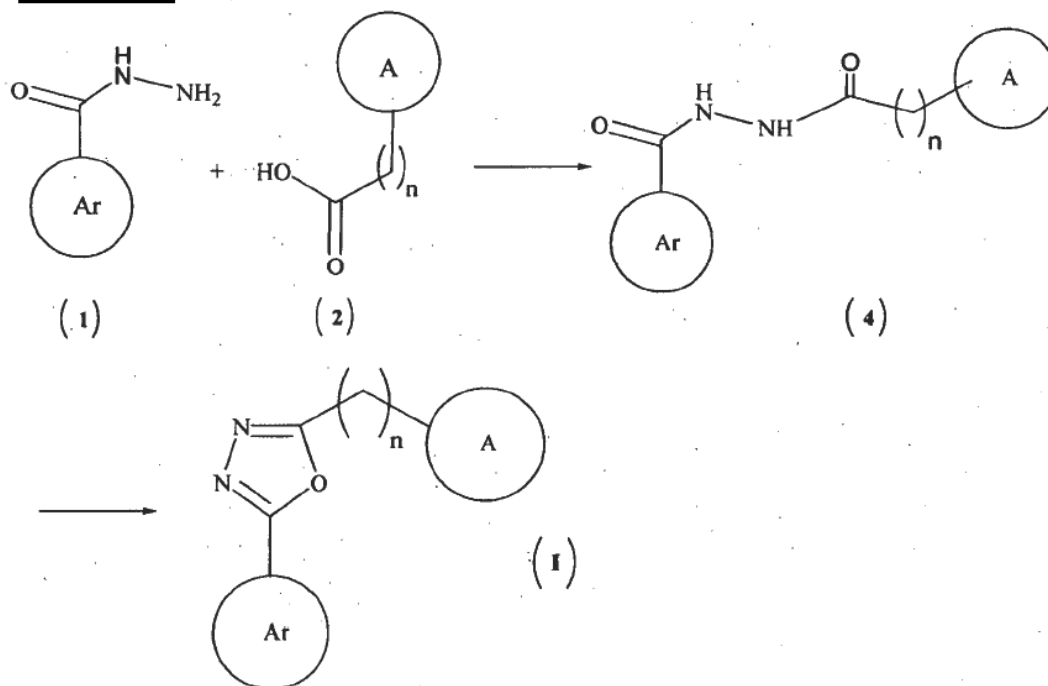
Esquema I



15 En el anterior **Esquema I**, todos los símbolos son como se definieron anteriormente.

El compuesto de fórmula (1) está acoplado con el compuesto de fórmula (2) usando un agente deshidratante para formar el compuesto de fórmula (I). El agente deshidratante se selecciona del grupo que consiste de fosfato de aluminio, óxido de calcio, cloruro cianúrico, N,N'-diclohexilcarbodiimida, cloruro de hierro (III), ácido fórmico, pentóxido de fósforo o cloruro de fosforilo y el agente deshidratante más preferiblemente seleccionado es cloruro de fosforilo.

20 Los compuestos de fórmula (1) y fórmula (2) se pueden preparar mediante el uso de las preparaciones I a 9 o comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos convencionales o por modificación, utilizando proceso conocido.

Esquema II

En el anterior **Esquema II**, todos los símbolos son como se definieron anteriormente.

El compuesto de fórmula (1) está acoplado con el compuesto de fórmula (2) en un solvente adecuado para formar el compuesto de fórmula (4). El compuesto de fórmula (4) es ciclizado en presencia de un agente deshidratante para formar el compuesto de fórmula (I).

En la primera etapa de la preparación anterior, el solvente se selecciona del grupo que consiste de etanol, tetrahydrofurano, diclorometano, dicloroetano, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, trietilamina, tolueno, piridina, acetato de etilo, diclorometano y similares, o una la mezcla de los mismos y más preferiblemente los solventes seleccionados son diclorometano y trietilamina.

En la segunda etapa de la preparación anterior, el deshidratante se selecciona del grupo que consiste de fosfato de aluminio, óxido de calcio, cloruro cianúrico, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, cloruro de hierro (III), ácido ortofórmico, pentóxido de fósforo o cloruro de fosforilo y más preferiblemente el agente deshidratante seleccionado es cloruro de fosforilo.

Los compuestos de fórmula (1) y fórmula (2) se pueden preparar mediante el uso de las preparaciones 1 a 9 o comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos convencionales o por modificación, utilizando el proceso conocido.

Si es necesario, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar convencionalmente por reacción con el ácido o derivado del ácido apropiado.

Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición del ácido formadas con ácidos inorgánicos por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico o naftalenosulfónico. Las sales más preferidas de compuestos de fórmula (I) son oxalato, tartrato, fumarato, metano sulfonato, clorhidrato y sulfato. Con base en el desarrollo clínico del compuesto, seleccionaremos la forma de sal del compuesto y la dosis efectiva. Sal de oxalato es la sal más preferible para el compuesto de base libre del Ejemplo 3 y del Ejemplo 4. La sal de fumarato es la sal más preferible para el compuesto de base libre del Ejemplo 1. A partir de los compuestos de base libre

de los Ejemplos 1-74, la persona experta en la técnica puede preparar fácilmente todas las sales preferidas de esta invención con base en el desarrollo clínico del compuesto.

Ejemplos

5 Los compuestos novedosos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos experimentales, utilizando materiales y condiciones apropiadas.

Preparación 1: Preparación de hidracida del ácido 5-Amino-6-cloro-cromano-8-carboxílico

Etapas (i): Preparación de 4-amino-2-hidroxi benzoato de metilo

10 A una solución agitada del ácido 4-aminosalicílico (50 gramos, 326.7 mmol) en metanol (375 mL) a 0°C se agregó ácido sulfúrico concentrado (99.7 mL, 1.87 mmol) manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 20°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a reflujo y tras la finalización de la reacción después de 6 horas se enfrió hasta la temperatura del baño de hielo y basificó con solución de hidróxido de sodio acuoso (10.0 N, 214.5 mL). El precipitado blanco que se formó se filtró, se lavó con agua, éter y se secó bajo vacío para obtener 4-amino-2-hidroxi benzoato de metilo (50.70 gramos).

Rendimiento: 93%.

15 ¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 10.76 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.13 (bs, 2H), 6.10 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H);

Masa (m/z): 168 (M+H)⁺.

Etapas (ii): Preparación de 4-acetilamino-2-hidroxi benzoato de metilo

20 Una solución de 4-amino-2-hidroxi benzoato de metilo (50.7 gramos, 303.6 mmol, obtenido en la etapa anterior) en acetato de etilo (750 mL) se añadió a una solución agitada de agua (250 mL) y bicarbonato de sodio (34.9 gramos, 415.5 mmol) enfriada a 0°C seguido de cloruro de acetilo (29.7 mL, 415.5 mmol) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener 4-acetilamino-2-hidroxi benzoato de metilo (63.5 gramos).

25 Rendimiento: 99 %.

¹H - RMN (CDCl₃): δ 10.86 (bs, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (bs, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.13 (bs, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.19 (s, 3H);

Masa (m/z): 208 (M-H)⁺.

Etapas (iii): Preparación de 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi benzoato de metilo

30 A una solución agitada de 4-acetilamino-2-hidroxi benzoato de metilo (61.4 gramos, 294.0 mmol, obtenida en la etapa anterior) en dicloroetano (1.2 L) se agregó N-clorosuccinimida (58.8 gramos, 441 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida; el compuesto sólido así precipitado se diluyó con agua (1.0 L) y se filtró. El producto crudo se diluyó con una mezcla 1:9 (metanol y diclorometano) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi benzoato de metilo (67.7 gramos).

35

Rendimiento: 94.6 %.

¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 10.49 (bs, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.16 (s, 3H);

Masa (m/z): 244, 246 (M+H)⁺.

Etapas (iv): Preparación de 4-Acetilamino-5-cloro-2-(prop-2-inilo) benzoato de metilo

40 A una solución agitada de 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi benzoato de metilo (30 gramos, 123.2 mmol, obtenida en la etapa anterior) en dimetilformamida (246 mL) se agregó carbonato de potasio (42.5 gramos, 308 mmol). La mezcla de reacción se

5 enfrió a 0°C y se agregó bromuro de propargilo (22.3 mL, 150.3 mmol) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas antes de ser vertidos en agua fría con hielo. Los sólidos precipitados se filtraron y el producto crudo se disolvió en una mezcla 1:9 (metanol:diclorometano) y se lavó con solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (25.2 gramos).

Rendimiento: 73 %.

¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 9.60 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 2.15 (s, 3H);

Masa (m/z): 282, 284 (M+H)⁺.

Etapa (v): Preparación de 5-acetilamino-6-cloro-2H-cromeno-8-carboxilato de metilo

10 Una solución agitada de 4-acetilamino-5-cloro-2-(prop-2-iniloxi) benzoato de metilo (25 gramos, 88.8 mmol, obtenida en la etapa anterior) en Dowtherm A (127 mL) se calentó a 220°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 60-70°C y se vertió en hexano. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con hexano para obtener 5-acetilamino-6-cloro-2H-cromeno-8-carboxilato de metilo (16.2 gramos).

Rendimiento: 64.8 %.

15 ¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 9.77 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.42 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.04 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.06 (s, 3H);

Masa (m/z): 282, 284 (M+H)⁺.

Etapa (vi): Preparación de 5-acetilamino-6-cloro cromano-8-carboxilato de metilo

20 A una solución de 5-acetilamino-6-cloro-2H-cromeno-8-carboxilato de metilo (20.5 gramos, 72.9 mmol, obtenida en la etapa anterior) en etanol (300 mL) se agrega Pd/C (10% p/p, 8.6 gramos). Se aplicó la presión de gas hidrógeno utilizando la presión de globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró hasta sequedad para obtener 5-acetilamino-6-cloro-cromano-8 carboxilato de metilo (18.88 gramos).

Rendimiento: 91.3 %.

25 ¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 9.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.16 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (m, 2H);

Masa (m/z): 284, 286 (M+H)⁺.

Etapa (vii): Preparación del ácido 5-Amino-6-cloro cromano-8-carboxílico

30 A 5-Acetilamino-6-cloro cromano-8-carboxilato de metilo (18.88 gramos, 66.6 mmol, obtenida en la etapa anterior), se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso (1.4 N, 475 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se acidificó con clorhidrato 2 N a 0°C y el producto precipitado se filtró y se secó bajo vacío, para producir ácido 5-amino-6-cloro-cromano-8 carboxílico (14.07 gramos).

Rendimiento: 92.9 %.

35 ¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 11.8 (bs, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.74 (bs, 2H), 4.09 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H);

Masa (m/z): 228, 230 (M+H)⁺.

Etapa (viii): Preparación de 5-amino-6-cloro cromano-8-carboxilato de metilo

40 A una solución agitada del ácido 5-amino-6-cloro cromano-8-carboxílico (13.5 gramos, 59.34 mmol, obtenida en la etapa anterior) en metanol (68 mL) enfriada a 0°C, se agregó gota a gota ácido sulfúrico concentrado (18.10 mL). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a

0°C, se diluyó con agua (202 mL) y basificó con hidróxido de sodio (10 M, 57.9 mL). El producto que precipitó se filtró y se secó bajo vacío para obtener 5-amino-6-cloro-cromano-8-carboxilato de metilo (10.5 gramos).

Rendimiento: 70.2 %.

¹H - RMN (CDCl₃): δ 7.75 (s, 1H), 4.37 (bs, 2H), 4.24 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 2H);

5 Masa (m/z): 242, 244 (M+H)⁺.

Etapa (ix): Preparación de hidrazida del ácido 5-Amino-6-cloro cromano-8-carboxílico

10 A una solución agitada de 5-amino-6-cloro cromano-8-carboxilato de metilo (10.0 gramos, 41.4 mmol, obtenida en la etapa anterior) en etanol (82 mL), se agregó hidrato de hidrazina (31.05 mL). La temperatura de reacción se incrementó gradualmente hasta reflujo y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, la masa cruda se disolvió en 10% de metanol en diclorometano y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener hidrazida del ácido 5-Amino-6-cloro-cromano-8-carboxílico (9.3 gramos).

Rendimiento: 93 %.

15 ¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 8.85 (bs, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.59 (bs, 2H), 4.43 (bs, 2H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H);

Masa (m/z): 242, 244 (M+H)⁺.

Preparación 2: Preparación de 1-isopropil-1H-indazol-3-il carboxilato de metilo

Etapa (i): Preparación de 1H-indazol-3-il carboxilato de metilo

20 A una solución agitada del ácido indazol-3-carboxílico (80.5 gramos, 0.497 mmol, obtenida en la etapa anterior) en metanol (2 L) enfriada a 0°C se agregó cloruro de tionilo (120 mL, 1.59 mmol) durante un período de 1 hora. La temperatura de reacción se elevó gradualmente y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron y la masa cruda se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (80.2 gramos).

Rendimiento: 92%.

25 ¹H - RMN (CDCl₃): δ 13.2 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H);

Masa (m/z): 177 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de 1-isopropil-1H-indazol-3-il carboxilato de metilo

30 A una solución agitada de 1H-indazol-3-il carboxilato de metilo (80.0 gramos, 0.454 mmol, obtenida en la etapa anterior) en dimetilformamida seca (500 mL) a 0°C, se agregó porción a porción hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 23.7 gramos, 0.592 mmol) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos antes de enfriar de nuevo hasta 0°C. A la reacción, se agregó yoduro de isopropilo (55 mL, 0.545 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado, se agitó durante 10 minutos y se extrajo con acetato de etilo (2x250 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 500 mL), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener la masa cruda que se purificó mediante columna en sílica gel para obtener 1-isopropil-1H-indazol-3-il carboxilato de metilo (40.0 gramos).

Rendimiento: 40 %.

40 ¹H - RMN (CDCl₃): δ 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 6H);

Masa (m/z): 219 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Preparación de hidrazida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-il carboxílico

A una solución agitada de 1-isopropil-1H-indazol-3-il carboxilato de metilo (40.0 gramos, 183.5 mmol, obtenida en la etapa anterior) en etanol a temperatura ambiente, se agregó hidrato de hidrazina (130 mL, 2.56 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y la masa cruda se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (37.52 gramos).

Rendimiento: 93 %.

^1H - RMN (CDCl_3): δ 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 6H);

Masa (m/z): 219 (M+H)⁺.

Preparación 3: Preparación de hidrazida del ácido 4-Amino-5-cloro-2,3-dihidro benzofuran-7-carboxílico

Etapa (i): Preparación de 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro benzofuran-7-carboxilato de metilo

A una solución agitada del ácido 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro benzofuran-7-carboxílico (*Chem. Pharm. Bull.* 1998, 46(1), 42-52; 3.93 g, 18.4 mmol) en metanol (36.8 mL), enfriada a 0°C, se agregó cloruro de tionilo (6.0 mL). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se calentó hasta reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida; la masa cruda se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo vacío para obtener 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro benzofuran-7-carboxilato de metilo (3.89 gramos).

Rendimiento: 92.9 %

^1H - RMN (DMSO-d_6): δ 7.43 (s, 1H), 6.06 (bs, 2H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.8 Hz, 2H);

Masa (m/z): 228.0, 230.1 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de hidrazida del ácido 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro benzofuran-7-carboxílico

A una solución agitada de 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro benzofuran-7-carboxilato de metilo (3.88 gramos, 17.07 mmol, obtenida en la etapa anterior) en etanol (34.1 mL), se agregó hidrato de hidrazina (11.5 mL, 236.2). La temperatura de reacción se incrementó gradualmente hasta reflujo y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, la masa cruda se trituró con abundancia de éter y pentano para obtener hidrazida del ácido 4-Amino-5-cloro-2,3-dihidro benzofuran-7-carboxílico (3.76 gramos).

Rendimiento: 96 %.

^1H - RMN (DMSO-d_6): δ 8.35 (bs, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.68 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.43 (bs, 2H), 3.0 (t, J = 8.7 Hz, 2H);

Masa (m/z): 228.0, 230.1 (M+H)⁺.

Preparación 4: Preparación de hidrazida del ácido 8-Amino-7-cloro-2,3-dihidro benzo[1,4]dioxano-5-carboxílico

Etapa (i): Preparación de 8-amino-7-cloro-2,3-dihidro benzo[1,4]dioxano-5-carboxilato de metilo

A una solución agitada del ácido 8-Amino-7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-carboxílico (*Journal of Medicinal Chemistry*, 1993, 36, 4121; 2.2 gramos, 9.58 mmol) en metanol (38.3 mL), enfriada hasta 0°C se agregó cloruro de tionilo (2.78 mL). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y después se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida; la masa cruda se diluyó con solución de bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo vacío para obtener el compuesto del título (2.12 gramos).

Rendimiento: 90.9%

^1H - RMN (CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 4H), 3.84 (s, 3H).

Masa (m/z): 244.1, 246.1 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de hidrazida del ácido 8-Amino-7-cloro-2,3-dihidro benzo[1,4]dioxano-5-carboxílico

5 A una solución agitada de 8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-carboxilato de metilo (2.1 gramos, 8.6 mmol, obtenida en la etapa anterior) en etanol (34.4 mL), se agregó hidrato de hidrazida (6.2 mL, 129.3 mmol). La temperatura de reacción se incrementó gradualmente hasta reflujo y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, la masa cruda se trituró con abundancia de éter y pentano para obtener hidrazida del ácido 8-amino-7-cloro-2,3-dihidro benzo[1,4]dioxano-5-carboxílico (2.1 gramos).

Rendimiento: 100 %.

¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 8.80 (bs, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.40 (bs, 2H), 4.46 (bs, 2H), 4.40-4.25 (m, 4H);

10 Masa (m/z): 244.1, 246.1 (M+H)⁺.

Preparación 5: Preparación de cloruro de 1-ciclopropil piperidin-4-carbonilo

Etapa (i): Preparación de 1-ciclopropil piperidin-4-carbonitrilo

15 A una solución agitada de 1-ciclopropil-4-piperidona (Alfa Aesar, 3.0 gramos, 21.5 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (72 mL) y etanol (2.2 mL) enfriada a 0°C, se agregó p-toluenosulfonilmetilisocianida (5.45 gramos, 27.95 mmol). Se agregó tert-butóxido de potasio sólido (5.54 gramos, 49.45 mmol) durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora adicional y se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a esta temperatura, se enfrió hasta 0°C, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó por columna de sílica gel para producir 1-ciclopropil piperidin-4-carbonitrilo (1.32 gramos).

20 Rendimiento: 41.2 %.

¹H - RMN (CDCl₃): δ 2.82 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 4H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 0.50 - 0.40 (m, 2H), 0.40 - 0.35 (m, 2H);

Masa (m/z): 151 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación del ácido 1-ciclopropil piperidin-4-carboxílico

25 Una mezcla de 1-ciclopropil piperidin-4-carbonitrilo (1.32 gramos, 8.8 mmol, obtenida en la etapa anterior) y ácido clorhídrico (6 N, 35.2 mL) se sometió a reflujo durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida; las trazas de agua se eliminaron por codestilación con tolueno. El producto crudo así obtenido se trituró con éter varias veces y se secó bajo vacío para obtener el ácido 1-ciclopropil piperidin-4-carboxílico (2.02 gramos).

Rendimiento: 100 %.

30 ¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 12.54 (bs, 1H), 10.79 (bs, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.18-3.0 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 2.10 - 1.85 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 0.80 - 0.70 (m, 2H);

Masa (m/z): 170 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Preparación de cloruro de 1-ciclopropil piperidin-4-carbonilo

35 A una mezcla agitada del ácido 1-ciclopropil piperidin-4-carboxílico (10.0 gramos, 48.6 mmol, obtenida en la etapa anterior) en diclorometano (198 mL) enfriada a 0°C se agregó dimetilformamida seca (2 mL) seguido por la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (12.5 mL, 145.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo cloruro 1-ciclopropil piperidin-4-carbonilo (11.0 gramos). Este producto crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación.

Rendimiento: 100%.

40 ¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 10.66 (bs, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.15 - 3.0 (m, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.10 - 1.80 (m, 4H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 0.80 - 0.70 (m, 2H);

Masa (m/z): 184 (M+H)⁺.

Preparación 6: Preparación del ácido (1-ciclobutil piperidin-4-il) acético

Etapa (i): Preparación de 4-etoxicarbonilometil piperidin-1-carboxilato de t-butilo

5 A una solución agitada de 1-Boc-4-piperidona (2.0 gramos, 10.03 mmol) en benceno (40 mL) a temperatura ambiente se le agregó reactivo de Wittig (5.23 gramos, 15 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 horas y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener una masa cruda que se purificó por cromatografía por columna de sílica gel para obtener 4-etoxicarbonilometil piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2.05 gramos).

Rendimiento: 76 %.

10 ¹H - RMN (CDCl₃): δ 5.71 (s, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 4H), 2.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

Masa (m/z): 270 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de 4-etoxicarbonilometil piperidin-1-carboxilato de t-butilo

15 A una solución agitada de 4-etoxicarbonilometil piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2.05 gramos, 7.62 mmol, obtenida en la etapa anterior) en etanol (30 mL) a temperatura ambiente se agregó Pd/C (10 % en peso, 600 mg). Se aplicó presión de globo de hidrógeno sobre la reacción durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener t-butil-4-etoxicarbonilometil piperidin-1-carboxilato (1.98 gramos).

Rendimiento: 95.8 %.

20 ¹H - RMN (CDCl₃): δ 4.20-4.0 (m, 4H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.0 - 1.88 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.05 (m, 2H);

Masa (m/z): 272 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Preparación de etil éster del ácido piperidin-4-il acético

25 A una solución agitada de 4-etoxicarbonilometil piperidin-1-carboxilato de t-butilo (1.98 gramos, 7.3 mmol, obtenida en la etapa anterior) en alcohol de isopropilo (5 mL) se enfrió a 0°C, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno isopropanólico seco (~ 3 N, 15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se trituró con éter varias veces, se secó bajo vacío para obtener etil éster del ácido piperidin-4-il acético (1.57 gramos)

Rendimiento: 100 %.

30 ¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 4.03 (q, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.0 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 2H), 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 3H);

Masa (m/z): 172 (M+H)⁺.

Etapa (iv): Preparación de etil éster del ácido (1-ciclobutil piperidin-4-il) acético

35 Una mezcla de ciclobutanona (0.3 mL, 3.94 mmol) en ácido acético (0.19 mL, 3.28 mmol) se agregó a una solución agitada de etil éster del ácido piperidin-4-il acético (562 mg, 3.28 mmol, obtenida en la etapa anterior) en diclorometano enfriada a 0°C. Se agregó porción a porción triacetoxiborohidruro de sodio sólido (1.39 gramos, 7.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio (pH: 7.5). Se separaron las dos capas, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener etil éster del ácido (1-Ciclobutil piperidin-4-il) acético (652 mg).

40 Rendimiento: 88.3 %.

^1H - RMN (CDCl_3): δ 4.13 (q, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 1 H), 2.22 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 7H), 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

Masa (m/z): 226 (M+H)⁺.

Etapa (v): Preparación del ácido (1-ciclobutil piperidin-4-il) acético

- 5 A una solución agitada de etil éster del ácido (1-ciclobutil piperidin-4-il) acético (652.9 mg, 2.90 mmol, obtenida en la etapa anterior), tetrahidrofurano (6 mL) y agua (6.0 mL) enfriada a 0°C, se agregó monohidrato de hidróxido de litio (133 mg, 3.19 mmol) en un lote único. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se acidificó con ácido clorhídrico 2 N a pH: 2-3. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y las trazas de agua se eliminaron mediante destilación azeotrópica con tolueno para obtener el ácido (1-ciclobutil piperidin-4-il) acético (747.9 mg).

Rendimiento: 100 %.

^1H - RMN (DMSO-d_6): δ 12.25 (bs, 1H), 10.98 (bs, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.10-3.0 (m, 0.5H), 2.90 - 2.82 (m, 0.5H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.22 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H);

- 15 Masa (m/z): 198 (M+H)⁺.

Preparación 7: Preparación del ácido 1-(3-metoxi propil) piperidin-4-carboxílico

Etapa (i): Preparación de 1-(3-metoxi propil) piperidin-4-carboxilato de etilo

- 20 A una solución agitada de isonipecotato de etilo (22.0 gramos, 140 mmol) en acetonitrilo (250 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de cesio (97 gramos, 298 mmol) seguido de 1-bromo-3-metoxipropano (20 mL, 154 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener 1-(3-metoxi propil) piperidin-4-carboxilato (31.0 gramos).

Rendimiento: 99 %.

- 25 ^1H - RMN (CDCl_3): δ 4.12 (q, 2H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

Masa (m/z): 230 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación del ácido 1-(3-metoxi propil) piperidin-4-carboxílico

- 30 A una mezcla agitada de 1-(3-metoxi propil) piperidin-4-carboxilato de etilo (33.0 gramos, 144.1 mmol, obtenida en la etapa anterior), tetrahidrofurano (200 mL) y agua (200 mL) se agregó monohidrato de hidróxido de litio (6.1 gramos, 144.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de diluirse con acetato de etilo. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se acidificó a pH: 3-4 con ácido clorhídrico concentrado, y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener el ácido 1-(3-metoxi propil) piperidin-4-carboxílico (35.0 gramos).

Rendimiento: 100 %.

- 35 ^1H - RMN (DMSO-d_6): δ 3.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H);

Masa (m/z): 202 (M+H)⁺.

Preparación 8: Preparación del ácido 3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

Etapa (i): Preparación de 3-bencil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

- 40 A una solución agitada de 3-bencil-2,4-dioxo-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato etilo (*SYNLETT*, **1996**, 1097; 5.0 gramos, 18.3 mmol) en tetrahidrofurano (74 mL) enfriada a 0°C, se agregó BH3-DMS (solución 2N en tetrahidrofurano 36 mL, 73.2 mmol) durante un período de 30 minutos. La temperatura de reacción se elevó gradualmente hasta reflujo durante 6

horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se detuvo mediante la adición de solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para obtener 3-bencil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (2.8 gramos)

5 Rendimiento: 62.5%

¹H - RMN (CDCl₃): δ 7.40 - 7.20 (m, 5H), 4.14 (q, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.14 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

Masa (m/z): 246.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de 3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

10 A una solución agitada de 3-bencil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (2.0 gramos, 8.1 mmol, obtenida en la etapa anterior) en metanol (20 mL), se agregó hidróxido de paladio (468 mg). La mezcla de reacción se aplicó con presión de hidrógeno usando un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener 3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (1.22 gramos)

15 Rendimiento: 96 %.

¹H - RMN (CDCl₃): δ 4.11 (q, 2H), 3.11 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.49 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 4.2 Hz, 3H);

Masa (m/z): 156.1 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Preparación de 3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

20 Una mezcla de ciclobutanona (157 mg, 2.19 mmol) en ácido acético (0.11 mL, 1.56 mmol) se agregó a una solución agitada de 3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (243 mg, 1.56 mmol, obtenida en la etapa anterior) en diclorometano, enfriada a 0°C. Se agregó porción a porción triacetoxi borohidruro de sodio sólido (727 mg, 3.43 mmol) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio (pH: 7.5). Las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener 3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (219 mg).

Rendimiento: 66.0 %.

¹H - RMN (CDCl₃): δ 4.11 (q, 2H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.93 (s, 2H), 2.0 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.55 (m, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

30 Masa (m/z): 210.2 (M+H)⁺.

Etapa (iv): Preparación del ácido 3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

35 A una mezcla agitada de 3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (218 mg, 1.04 mmol, obtenida en la etapa anterior), tetrahidrofurano (2 mL) y agua (2.0 mL) enfriada a 0°C, se agregó monohidrato de hidróxido de litio (133 mg, 3.19 mmol) en un lote único. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0°C y se acidificó con ácido clorhídrico 2 N a pH: 2-3. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y las trazas de agua se eliminaron mediante destilación azeotrópica con tolueno para obtener el ácido 3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (180 mg).

Rendimiento: 92 %.

40 ¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.42 (s, 1H);

Masa (m/z): 182.3 (M+H)⁺.

Preparación 9: Preparación de 1'-etil éster del ácido [1,4']Bipiperidinil-4,1'-dicarboxílico

Etapa (i): Preparación de 4-oxo piperidin-1-carboxilato de etilo

5 A la solución agitada de clorhidrato de piperidin-4-ona (2.0 g, 14.7 mmol) en DCM (60 mL) enfriada a 0°C, se agregó trietilamina (5.15 mL, 36.75 mmol) y cloroformiato de etilo (1.59 mL, 16.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de ser diluida con agua. Las dos capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener 4-oxopiperidin-1-carboxilato de etilo (3.14 gramos).

Rendimiento: 98 %

¹H - RMN (CDCl₃): δ 4.22 (q, 2H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

Masa (m/z): 172.1 (M+H)⁺.

10 Etapa (ii): Preparación de dietil éster del ácido [1,4']Bipiperidinil-4,1'-dicarboxílico

15 Una mezcla de 4-oxo piperidin-1-carboxilato de etilo (3.14 gramos, 18.3 mmol, obtenida en la etapa anterior) en ácido acético (1.05 mL, 18.3 mmol) se agregó a una solución agitada de isonipecotato de etilo (2.87 mL, 18.3 mmol) en diclorometano (10 mL) enfriada a 0°C. Se agregó porción a porción triacetoxi borohidruro de sodio sólido (11.6 gramos, 54.9 mmol) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio (pH 7.5). Las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para obtener dietil éster del ácido [1,4']Bipiperidinil-4,1'-dicarboxílico (5.51 gramos).

Rendimiento: 96.3 %.

20 ¹H - RMN (CDCl₃): δ 5.60 - 5.10 (m, 2H), 4.35 - 4.15 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 4H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 3.0 (m, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.10 - 2.0 (m, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 4H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 6H);

Masa (m/z): 313.2 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Preparación de 1'-etil éster del ácido [1,4']Bipiperidinil-4,1'-dicarboxílico

25 A una mezcla agitada de dietil éster del ácido [1,4']Bipiperidinil-4,1'-dicarboxílico (5.51 gramos, 17.67 mmol), tetrahidrofurano (34 mL) y agua (34 mL) enfriada a 0°C, se agregó monohidrato de hidróxido de litio (742.0 mg, 17.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo. Las dos capas se separaron, la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N a pH: 3-4 y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener 1'-etil éster del ácido [1,4']Bipiperidinil-4,1'-dicarboxílico (5.0 gramos).

30 Rendimiento: 94 %

¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 12.53 (bs, 1H), 11.16 (bs, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 4H), 3.47 - 3.35 (m, 3H), 3.0 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.65 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 4H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

Masa (m/z): 285.1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 1: Preparación de hemifumarato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina

Etapa (i): Preparación de N-(1-ciclopropil piperidin-4-carbonilo)-N'-(5-amino-6-cloro cromano-8-carbonilo) hidrazina

40 A una solución agitada de hidrazida del ácido 5-amino-6-cloro cromano-8-carboxílico (8.0 gramos, 33.1 mmol, obtenida en la preparación 1) en diclorometano (200 mL) enfriada a 0°C, se agregó trietilamina (13.9 mL, 99.9 mmol) y una solución de cloruro de 1-ciclopropilpiperidin-4-carbonilo (11.0 gramos) en diclorometano (200 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas antes de diluirla con agua (160 mL). Las dos capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (10.5 gramos).

Rendimiento: 81 %.

^1H - RMN (DMSO- d_6): δ 10.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 9.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.73 (bs, 2H), 4.21 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.0 - 2.88 (m, 2H), 2.46 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.0 - 1.90 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 2H), 0.30 - 0.22 (m, 2H);

Masa (m/z): 393, 395 (M+H)⁺.

5 Etapa (ii): Preparación de 6-cloro-8-[5-(1-ciclopropil piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina

A N-(1-ciclopropil piperidin-4-carbonilo)-N'-(5-amino-6-cloro cromano-8-carbonilo) hidrazina (10.5 gramos, 26.7 mmol, obtenida en la etapa anterior) se agregó cloruro de fosforilo (53.5 mL). La temperatura de reacción se elevó gradualmente hasta 120°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se trituró con hexanos (3x100 mL). La reacción cruda se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y se extrajo con una mezcla 1:9 de metanol en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante columna en sílica gel para obtener 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropil piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina (8.8 gramos).

Rendimiento: 87.9 %.

15 ^1H - RMN (CDCl₃): δ 7.66 (s, 1H), 4.35 (bs, 2H), 4.28 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 2.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 4H), 2.0 - 1.87 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 0.50 - 0.40 (m, 4H);

Masa (m/z): 375, 377 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Preparación de hemifumarato de 6-cloro-8-[5-(1-ciclopropil piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina

20 Una suspensión de 6-cloro-8-[5-(1-ciclopropil piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina (14 gramos, 37.3 mmol, obtenida en la etapa anterior) en etanol (280 mL) se calentó hasta reflujo hasta que se obtuvo la solución clara. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó ácido fumárico (4.32 gramos, 37.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y la sal de fumarato, así obtenida, se recrystalizó desde isopropanol para obtener hemifumarato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropil piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina (14.0 gramos).

Rendimiento: 92.8 %.

25 ^1H - RMN (DMSO- d_6): δ 7.48 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.13 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.0 - 2.90 (m, 3H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 4H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 0.48 - 0.40 (m, 2H), 0.35 - 0.28 (m, 2H);

Masa (m/z): 375, 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: Preparación de sal de L(+)-tartrato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-il amina

30 Etapa (i): Preparación de 6-cloro-8-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-il amina

Al ácido (1-ciclobutil piperidin-4-il) acético (725 mg, 3.52 mmol, obtenida en la preparación 4) se agregó cloruro de fosforilo (4 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se agregó hidrazida del ácido 5-Amino-6-cloro-cromano-8-carboxílico (500 mg, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trituró con hexanos (2 x 20 mL) y la masa cruda se basificó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla basificada se extrajo con 10% de metanol en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida y se purificó por columna en sílica gel para obtener 6-cloro-8-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina (250 mg).

Rendimiento: 30 %.

40 ^1H - RMN (CDCl₃): δ 7.68 (s, 1H), 4.35 (bs, 2H), 4.28 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.08 - 2.0 (m, 2H), 1.95 - 1.65 (m, 9H), 1.48 - 1.35 (m, 2H);

Masa (m/z): 403, 405 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de sal de L(+)-tartrato de 6-cloro-8-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-il amina

5 A una solución agitada de 6-cloro-8-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina (175.7 mg, 0.436 mmol, obtenida en la etapa anterior) en metanol (2 mL), se agregó ácido L(+)-tartárico (65.4 mg, 0.436 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener una masa cruda que se trituro varias veces con éter solvente para obtener L(+)-tartrato de 6-cloro-8-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina (206.2 mg)

Rendimiento: 85.5 %

¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 7.46 (s, 1H), 5.79 (bs, 2H), 4.12 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.06 (bs, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 3.0 (m, 2H), 2.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 2.0 (m, 2H), 2.0 - 1.85 (, 5H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 2H);

10 Masa (m/z): 403, 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: Preparación de Sal de oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol

Etapla (i): Preparación de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol

15 A la mezcla de hidrazida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (15.0 gramos, 68.8 mmol) y clorhidrato del ácido 1-(3-metoxi propil)-piperidin-4-carboxílico (20.9 gramos, 88.2 mmol, obtenida en la preparación 7) enfríada a 0°C, se agregó cloruro de fosforilo (130 mL). La temperatura de reacción se elevó gradualmente hasta 100°C y se agitó durante 2 horas. Al término de la reacción, se enfrío hasta 0°C y se trituro con hexanos (3 x 250 mL). El producto crudo se basificó con solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo con 5% de metanol en diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel para obtener 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol (15.78 gramos)

Rendimiento: 59 %.

25 ¹H - RMN (CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.05-4.90 (m, 1H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.15-2.97 (m, 3H), 2.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.26-2.02 (m, 6H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.7 Hz, 6H);

Masa (m/z): 384.5 (M+H)⁺.

Etapla (ii): Preparación de Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-{5-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol

30 A una solución agitada de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxi propil) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol (12.55 gramos, 32.7 mmol, obtenida en la etapa anterior) en 2-propanol (200 mL), se agregó ácido oxálico (4.12 gramos, 32.7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se diluyó adicionalmente con 2-propanol y se sometió a reflujo durante 2 horas. El producto cristalino que se precipitó después de enfríar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente se filtró, se secó bajo vacío para obtener Sal de oxalato de 1-isopropil-3-{5-[1-(3-metoxi propil)piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol (16.4 gramos)

35 Rendimiento: 88 %

¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.23 - 5.10 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 3H), 3.37 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.10 - 2.96 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H);

Masa (m/z): 384.3 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 4: Preparación de sal de L(+)-tartrato de 3-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol

Etapla (i): Preparación de 3-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol

A la mezcla de hidrazida del ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (120 mg, 0.55 mmol) y clorhidrato del ácido (1-ciclobutil piperidin-4-il) acético (147 mg, 0.74 mmol, obtenida en la preparación 6) enfríada a 0°C, se agregó cloruro de

fosforilo (1.5 mL). La temperatura de reacción se elevó gradualmente hasta 100°C y se agitó durante 2 horas. Al término de la reacción, se enfrió hasta 0°C y se trituró con hexanos (3 x 25 mL). El producto crudo se enfrió hasta 0°C, se basificó con solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo con 5% de metanol en diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para obtener 3-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol (62 mg)

Rendimiento: 30 %

¹H - RMN (CDCl₃): δ 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.08-4.92 (m, 1H), 2.93 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.68 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.52-1.40 (m, 2H);

Masa (m/z): 380.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de sal de L(+)-tartrato de 3-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol

A una solución agitada de 3-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol (62 mg, 0.16 mmol, obtenida en la etapa anterior) en 2-propanol (5.0 mL), se agregó ácido L(+)-tartárico (26 mg, 0.16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se trituró varias veces con éter para obtener sal de L(+)-tartrato de 3-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol (81 mg)

Rendimiento: 94 %

¹H - RMN (DMSO-d₆): δ 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 3.0 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H);

Masa (m/z): 380.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: Preparación de 6-cloro-8-[5-(3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-ilamina del ácido oxálico

Etapa (i): Preparación de 6-cloro-8-[5-(3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina

Al ácido 3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (74 mg, 0.40 mmol, obtenido en la preparación 8) se agregó cloruro de fosforilo (1 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se agregó hidrazida del ácido 5-amino-6-cloro cromano-8-carboxílico (80 mg, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trituró con hexanos (2 x 20 mL) y la masa cruda se basificó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla basificada se extrajo con 10% de metanol en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida y se purificó por columna en sílica gel para obtener 6-cloro-8-[5-(3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina (18 mg).

Rendimiento: 14.0 %.

¹H - RMN (CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 4.33 (bs, 2H), 4.27 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.20 - 3.0 (m, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.53 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 4H), 2.0 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 1H).

Masa (m/z): 387.1, 389.2 (M+H)⁺

Etapa (ii): Preparación de Sal de oxalato de 6-cloro-8-[5-(3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina

A una solución agitada de 6-cloro-8-[5-(3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina (18 mg, 0.05 mmol, obtenida en la etapa anterior) en 2-propanol (3 mL), se agregó ácido oxálico (6.0 mg, 0.05 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se diluyó adicionalmente con 2-propanol y se sometió a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo que se obtuvo se trituró con éter, se

secó bajo vacío para obtener Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il] cromano-5-il amina (21.2 mg)

Rendimiento: 95.6 %

5 ^1H - RMN (DMSO- d_6): δ 7.47 (s, 1H), 5.80 (bs, 2H), 4.28 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.80 - 3.55 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.40 (m, 4H), 2.30 - 2.05 (m, 4H), 2.0 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 1H);

Masa (m/z): 387.1, 389.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: Preparación de Sal de oxalato de etil éster del ácido 4-[5-(8-Amino-7-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxan-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico

10 Etapa (i): Preparación de etil éster del ácido 4-[5-(8-Amino-7-cloro-2,3-dihidro benzo[1,4]dioxan-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico

15 Al 1'etil-éster del ácido [1,4']bipiperidinil-4,1'-dicarboxílico (372 mg, 1.02 mmol, obtenido en la preparación 9) se agregó cloruro de fosforilo (3.2 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se agregó hidrazida del ácido 8-amino-7-cloro-2,3-dihidro benzo[1,4]dioxano-5-carboxílico (200 mg, 0.82 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trituró con hexanos (2 x 50 mL) y la masa cruda se basificó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla basificada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida y se purificó por columna en sílica gel para obtener etil éster del ácido 4-[5-(8-amino-7-cloro-2,3-dihidro benzo[1,4]dioxan-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico (110 mg).

Rendimiento: 27.5 %.

20 ^1H - RMN (CDCl₃): δ 7.42 (s, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 6H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

Masa (m/z): 492.1, 494.3 (M+H)⁺

25 Etapa (ii): Preparación de Sal de oxalato de etil éster del ácido 4-[5-(8-amino-7-cloro-2,3-dihidro benzo[1,4]dioxin-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico

30 A una solución agitada de etil éster del ácido 4-[5-(8-amino-7-cloro-2,3-dihidro benzo[1,4]dioxin-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico (100 mg, 0.20 mmol, obtenida en la etapa anterior) en etanol (3 mL), se agrega ácido oxálico (23 mg, 0.18 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se diluyó adicionalmente con 2-propanol y se sometió a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo obtenido se trituró con éter y se secó bajo vacío para obtener sal de oxalato de de etil éster del ácido 4-[5-(8-amino-7-cloro-2,3-dihidro benzo[1,4]dioxin-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico (115 mg)

Rendimiento: 97.4 %

35 ^1H - RMN (DMSO- d_6): δ 7.29 (s, 1H), 5.66 (bs, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.40 - 3.15 (m, 4H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.90 (m, 4H), 1.58 -1.42 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

Masa (m/z): 492.1, 494.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: Preparación de Sal de oxalato de 5-Cloro-7-[5-[1-(tetrahidro piran-4-il) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro benzofuran-4-il amina

40 Etapa (i): Preparación de 5-Cloro-7-[5-[1-(tetrahidro piran-4-il) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro benzofuran-4-il amina

Al ácido 1-(tetrahidro piran-4-il) piperidin-4-carboxílico (168.2 mg, 0.58 mmol) se agregó cloruro de fosforilo (1.76 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se agregó hidrazida del ácido 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro benzofuran-7-carboxílico (101.2 mg, 0.44 mmol, obtenida en la preparación 3). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trituró con hexanos (2 x 20 mL) y la masa cruda se basificó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla basificada se extrajo con 10% de metanol en

diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La masa residual se purificó por columna en sílica gel para obtener 5-cloro-7-[5-[1-(tetrahidro piran- 4-il) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro benzofuran-4-il amina (23.5 mg).

Rendimiento: 13.1 %.

5 ^1H - RMN (CDCl_3): δ 7.64 (s, 1H), 4.84 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (bs, 2H), 4.10 - 4.0 (m, 2H), 3.39 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 3H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H);

Masa (m/z): 405.2, 407.4 (M+H) $^+$.

10 Etapa (ii): Preparación de sal de oxalato de 5-cloro-7-[5-[1-(tetrahidro piran-4-il) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro benzofuran-4-il amina

15 A una solución agitada de 5-cloro-7-[5-[1-(tetrahidro piran-4-il) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro benzofuran-4-il amina (20.4 mg, 0.05 mmol) en etanol (2 mL), se agregó ácido oxálico (6.0 mg, 0.05 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora la reacción se diluyó adicionalmente con 2-propanol y se sometió a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo obtenido se trituró con éter, se secó bajo vacío para obtener sal de oxalato de 5-cloro-7-[5-[1-(tetrahidro piran-4-il) piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro benzofuran-4-il amina (22.5 mg).

Rendimiento: 90.3 %

^1H - RMN (DMSO-d_6): δ 7.49 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.68 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.0 - 3.90 (m, 2H), 3.40 - 3.20 (m, 5H), 3.0 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 5H), 1.70 - 1.57 (m, 3H);

20 Masa (m/z): 405.1, 407.2 (M+H) $^+$.

Ejemplos 8 - 49:

Los compuestos de los Ejemplos 8-49 se prepararon siguiendo los procedimientos como se describe en los Ejemplos 1 a 7, con algunas variaciones no críticas

8.	6-Cloro-8-[5-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	^1H -RMN (DMSO-d_6): G 9.92 (bs, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.13 (bs, 2H), 3.70 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.54 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.10 2.95 (m, 3H), 2.60 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.30 -2.13 (m, 3H), 2.15 -1.85(m, 5H); Masa (m/z): 393.2, 395.3 (M+H) $^+$.
9.	6-Cloro-8-[5-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	^1H -RMN (CDCl_3): G 7.67(s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.28 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 3.05 -2.90 (m, 3H), 2.54 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.40 -2.32 (m, 2H), 2.18 -2.06 (m, 6H), 2.06 -1.92 (m, 2H), 1.65 -1.55 (m, 1H), 1.48 -1.36(m, 2H), 0.92 (d, J= 6.5 Hz,6H); Masa (m/z): 405.4, 407.4 (M+H) $^+$.
10.	6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	^1H -RMN (DMSO-d_6): G 7.48 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.14 (t, J= 4.8Hz, 2H), 4.12 (s,2H), 3.12 -2.92 (m, 5H), 2.70 -2.50 (m, 4H), 2.10 -2.0 (m, H), 2.0 -1.93 (m, 2H), 1.90 -1.75 (m, 4H), 1.75-1.62 (m,2H) Masa (m/z): 443.3 , 405.3 (M+H) $^+$.
11.	6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	^1H -RMN (DMSO-d_6): G 7.49 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.13 (t, J=4.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.30 -3.15 (m,2H), 3.15 -3.05 (m, 3H), 2.70 -2.55 (m, 4H), 2.18 -2.07 (m, 2H), 2.0 -1.80 (m, 4H), 1.0 -0.90 (m,1H), 0.60 -0.50 (m, 2H), 0.25 -0.16 (m, 2H); Masa (m/z): 389.3, 391.4 (M+H) $^+$.

12.	6-Cloro-8-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.49 (s, H), 5.80 (s, 2H), 4.22 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.25 -3.05 (m, 6H), 2.88 -2.70 (m, 2H), 2.25 -2.10 (m, 2H), 2.0 -1.80 (m, 4H), 1.12 (d, J= 6.5 Hz, H); Masa (m/z): 377.3 ,379.5 (M+H) ⁺ .
13.	6-Cloro-8-[5-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.48 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.13 (bs, 4H), 3.34 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.30 -3.22 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.20 -3.0 (m, 4H), 2.70 -2.60 (m, 2H), 2.60 -2.50 (m, 2H), 2.15 -2.03(m, 2H), 2.0 -1.90 (m, 2H), 1.90 -1.70 (m, 4H); Masa (m/z): 407.3, 409.2 (M+H) ⁺ .
14.	6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.48 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.13 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 3.10 -2.90 (m, 4H), 2.47 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 2.30 -2.15 (m, 2H), 2.12 -2.0 (m, 4H), 2.0 -1.85 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.70 -1.58 (m, 2H); Masa (m/z): 389.3, 391.4 (M+H) ⁺ .
15.	6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.29 (s, 1H), 5.65 (s,2H), 4.33(s,4H), 4.11(s, 2H), 3.15 -2.95(m,3H), 2.70 -2.55(m,3H), 2.50-2.30(m,2H), 2.10-2.0(m, 2H); Masa (m/z): 405.3, 407.4 (M+H) ⁺ .
16.	6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.29 (s, 1H), 5.65(s,2H), 3.10 -3.0(m, 1H), 3.0 -2.85 (m, 3H), 2.30 -2.12 (m, 2H), 2.10 -1.95 (m, 4H), 1.95 -1.70 (m, 4H), 1.70 -1.53 (m, 2H); Masa (m/z): 391.4, 393.3 (M+H) ⁺ .
17.	Sal de tartrato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.49 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.13 (t, J= 4.6 Hz, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.25 -3.08 (m, 3H), 3.05 -2.90 (m, 1H), 2.68 -2.53 (m, 2H), 2.47 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.18 -2.0 (m, 2H), 2.0 -1.80 (m, 6H), 1.70 -1.60 (m, 2H), 1.58 -1.40 (m, 4H); Masa (m/z): 403.2, 405.7 (M+H) ⁺ .
18.	6-Cloro-8-[5-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 7.69 (s, 1H), 4.35 (bs, 2H), 4.28 (t, J= 4.5 Hz, 2H), 3.20 -3.05 (m, 2H), 2.90 -2.80 (m, 2H), 2.80 -2.70 (m, 2H), 2.65 -2.50 (m, 4H), 2.20 -2.10 (m, 2H), 2.10 -1.95 (m, 1H), 1.60 -1.48 (m, 1H), 1.50 -1.40 (m, 2H); Masa (m/z): 363.2, 365.2 (M+H) ⁺ .
19.	Etil éster del ácido 4-[5-(5-Amino-6-cloro-cromano-8-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.48 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.13 (t, J= 4.5 Hz, 2H), 4.10 -3.95 (m, 4H), 3.20 -3.05 (m, 4H), 2.90 -2.72 (m, 4H), 2.70 -2.60 (m, 2H), 2.20 -2.08 (m, 2H), 2.0-1.90 (m, 2H), 1.90 -1.75 (m, 4H), 1.50 -1.35 (m, 2H), 1.16 (t, J= 7.0 Hz, 3H); Masa (m/z): 490.3, 492.3 (M+H) ⁺ .
20.	Sal de tartrato de 6-Cloro-8-[5-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.48 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.13 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.90 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.85-2.70 (m, 6H), 2.47 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 2.08 -1.90 (m, 4H), 1.63 -1.53 (m,4H), 1.50 -1.38 (m, 2H); Masa (m/z): 349.2, 351.4 (M+H) ⁺ .
21.	Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.47 (s, 1H), 5.80(s, 2H), 4.13(t, J=4.8 Hz, 2H), 3.50 -3.35 (m, 3H), 3.0 -2.82 (m, 4H), 2.47 (t, J= 6.7 Hz, 2H), 2.10 -1.88 (m, 7H), 1.70-1.40 (m, 8H); Masa (m/z): 417.3, 419.4 (M+H) ⁺ .

22.	Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.47 (s,1H), 5.79 (s, 2H), 4.12(t, J= 4.6 Hz, 2H), 3.75 -3.55 (m, 2H), 3.40 -3.20 (m, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.46(t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.0 -1.90(m, 2H), 1.21 (d, J= 6.0 Hz, 6H); Masa (m/z): 375.2, 377.2 (M+H) ⁺ .
23.	Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(3-ciclobutilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.46 (s, 1H); 5.79(s, 2H), 4.12(t, J= 4.8 Hz), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.20-1.90 (m, 4H), 2.55 (s,1H), 2.46 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.10 -2.0(m, 2H), 2.0 -1.90 (m, 3H), 1.90 -1.80(m, 1H),1.80-1.67(m, 3H); Masa (m/z): 400.9, 403.1 (M+H) ⁺ .
24.	6-Cloro-8-[5-(3-ciclopropilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 7.65 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.27 (t, J= 4.9 Hz, 2H), 3.28 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 2.70 -2.63 (m, 1H), 2.53(t, J= 6.5Hz ,2H),2.50-2.42(m, 2H), 2.38 -2.30(m, 2H), 2.17 -2.07 (m, 4H), 0.90 -0.80(m, 1H), 0.51 -0.42(m, 2H), 0.15 -0.06(m, 2H); Masa (m/z): 387.1, 389.1 (M+H) ⁺ .
25.	Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.49(s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.13 (t, J= 4.5 Hz, 2H), 4.0 -3.90(m, 2H), 3.60 -3.40 (m,4H), 3.30(t, J= 11.2 Hz, 2H), 3.20 -3.10 (m, 2H), 2.49(t, J= 6.7 Hz, 2H), 2.30 -2.20(m, 2H), 2.10 -1.88 (m,6H), 1.70-1.58(m,2H); Masa (m/z): 419.2, 421.2 (M+H) ⁺
26.	Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.49 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.10 -3.9(m, 2H), 3.90 -3.80 (m, 2H), 3.27 (t, J= 11.1 Hz, 2H), 3.15 -1.90 (m, 5H), 2.49 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 2.30 -2.20 (m,2H), 2.18-1.90(m, 4H), 1.70-1.60(m, 2H), 1.30 -1.10 (m, 2H) ; Masa (m/z):433.3, 435.2 (M+H) ⁺ .
27.	Sal de oxalato de 5-Cloro-7-[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.49 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.68 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.30 -3.20 (m, 2H), 3.20 -3.10 (m, 2H), 3.05 (t, J=8.8 Hz, 2H), 2.90 -2.75 (m, 2H), 2.30 -2.20 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.90 -1.77 (m, 2H), 0.70 -0.58 (m, 4H); Masa (m/z): 361.1, 363.1 (M+H) ⁺ .
28.	Sal de oxalato de 5-Cloro-7-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.49 (s, 1H), 6.0 (s, 2H), 4.68 (t, J= 8.8 Hz, 2H), 3.60 -3.50 (m, 1H), 3.40 -3.15 (m, 3H), 3.05 (t, J=8.8 Hz, 2H), 2.90 -2.70 (m, 2H), 2.30 -2.10 (m,6H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.80 -1.60(m, 2H); Masa (m/z): 375.3, 377.0 (M+H) ⁺ .
29.	Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.29 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.35 -3.25 (m, 2H), 3.25 -3.13 (m, 1H), 2.93 -2.82 (m, 2H), 2.37 -2.28 (m, 1H), 2.20 -2.10 (m, 2H), 1.90 -1.80 (m, 2H), 0.70 -0.60 (m, 4H); Masa (m/z): 377.1, 379.0 (M+H) ⁺ .
30.	Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.30 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.0 -3.90 (m, 2H), 3.40 -3.20(m, 6H), 3.10 -3.0(m, 2H), 2.30 -2.20 (m, 2H), 2.10 -1.92 (m, 2H), 1.92 -1.85 (m,2H), 1.70-1.55 (m, 2H) ; Masa (m/z): 421.1, 423.2 (M+H) ⁺ .

31.	Sal de oxalato de 6-Cloro-8-{5-[1-(3-metoxipropil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.30 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.50 -3.40 (m, 2H), 3.37 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 3.38 -3.28 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.10 -2.95 (m, 4H), 2.30 -2.20 (m, 2H), 2.10 -1.92 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H) ; Masa (m/z): 409.1 , 411.0 (M+H) ⁺ .
32.	Sal de oxalato de 6-Cloro-8-{5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5- ilamina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.29 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.90 -3.80 (m, 2H), 3.50 -3.30 (m, 2H), 3.29 (t, J= 11.4 Hz, 2H), 3.08 -2.90 (m, 1H), 2.90 -2.80 (m, 2H), 2.28 -2.16(m, 2H),2.12 -1.95 (m, 3H), 1.70 -1.60 (m, 2H), 1.28-1.10 (m,2H); Masa (m/z):435.2, 437.3 (M+H) ⁺ .
33.	Oxalato de 5-Cloro-7-{5-[1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilamina	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 7.49 (s, 1H), 6.03(s, 2H), 4.68(t, J=8.8 Hz, 2H), 3.90 -3.80 (m, 2H), 3.40 -3.20 (m, 5H), 3.05 (t, J= 8.8 Hz, 2H), 3.0 -2.90 (m, 2H), 2.90 -2.80(m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.10 -1.92 (m, 3H), 1.70 -1.60 (m, 2H), 1.30 -1.13 (m, 2H); Masa (m/z): 419.1, 421.2 (M+H) ⁺ .
34.	Oxalato de etil éster del ácido 4-[5-(4-Amino-5-cloro-2,3-dihidro- benzofuran-7-il)-[1,3,4]oxadiazol-2- il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 7.49 (s, 1H), 6.03 (s,2H), 4.68(t, J= 8.7 Hz, 2H), 4.15 -4.00 (m, 4H), 3.40 -3.15(m, 4H), 3.05(t, J= 8.7 Hz, 2H), 3.05 -2.92 (m, 2H), 2.90 -2.70(m, 2H), 2.30-2.20 (m,2H), 2.10 -1.90(m, 4H), 1.60 -1.42(m,2H), 1.17(t, J= 7.0 Hz, 3H); Masa (m/z): 476.1, 478.2 (M+H) ⁺ .
35.	3-[5-(1-Ciclobutilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 8.17 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.90(J=8.56 Hz, 1H), 7.54(t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.38(t, J= 7.6 Hz, 1H), 5.2 -5.13(m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.3 -3.2(m, 2H), 3.12 -3.02(m, 2H), 2.7 - 2.62(m, 2H), 2.6 -2.55(m, 1H), 2.48 -2.43(m, 1H), 2.2 -2.1 (m, 2H), 2.1 -2.0 (m, 2H), 1.98-1.87(m, 2H), 1.86 -1.72 (m, 1H), 1.71 -1.63 (m, 2H), 1.54(d, J= 6.5 Hz, 6H); Masa (m/z): 380 (M+H) ⁺ .
36.	1-Isopropil-3-{5-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 8.35(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.33(t, J=7.3 Hz, 1H), 5.0 -4.91(m,1H), 3.55(t, J=5.3 Hz, 2H), 3.38(s, 3H), 3.12 -3.1(m, 3H), 2.63(t, J=5.2Hz, 2H), 2.25 -2.12 (m,6H), 1.66 (d, J=6.6 Hz, 6H); Masa (m/z): 370 (M+H) ⁺ .
37.	3-[5-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 8.33 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.52(d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.47(t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.33(t, J=7.5 Hz, 1H), 5.0 -4.93(m, 1H), 3.15-3.08(m, 1H), 2.98 -2.96(m,2H), 2.8 -2.7(m, 1H), 2.3 -2.2(m, 2H), 2.16 -2.05 (m, 5H), 2.0 -1.9 (m,3H), 1.75 -1.69 (m, 2H), 1.67(d, J= 6.7 Hz, 6H); Masa (m/z): 366.4 (M+H) ⁺ .

38.	1-Isopropil-3-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 8.35(d, J= 8.16 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8.48 Hz, 1H), 7.47 9t, J= 7.97 Hz, 1H), 7.33(t, J= 7.48 Hz, 1H), 5.00 -4.93(m, 1H), 3.06 -2.96 (m, 3H), 2.8 -2.75(m, 2H), 2.35 -2.30(m, 2H), 2.25 -2.17 (m, 2H), 2.12 -2.03(m,2H), 1.65(d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.87(d, J= 6.5 Hz, 6H); Masa (m/z): 354 (M+H) ⁺ .
39.	3-[5-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ8.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47(t, J= 6.7 Hz, 1H),7.33(t, J=7.46 Hz, 1H), 5.03 -4.95(m, 1H), 3.18 -3.15 (m, 2H), 3.15 -3.07(m, 1H), 2.31 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.22 -2.1(m, 6H), 1.67(d, J=6.68 Hz,6H), 0.98 -0.91(m,1H), 0.57 -0.52 (m, 2H), 0.14 -0.11(m, 2H); Masa (m/z): 366 (M+H) ⁺ .
40.	1-Isopropil-3-[5-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 8.35(d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.53(d, J= 8.46 Hz, 1H), 7.47(t, J= 6.91 Hz, 1H), 7.33(t, J=7.6 Hz, 1H), 5.0 -4.93(m,1H), 3.10 -2.98(m, 3H), 1.67(d,J=6.68 Hz, 6H), 1.45 -1.40(m, 2H), 0.92(d, J=6.57 Hz, 6H); Masa (m/z): 382 (M+H) ⁺ .
41.	3-[5-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 8.35(d, J= 8.17 Hz, 1H), 7.53(d, J=8.48 Hz, 1H), 7.47(t, J=6.96 Hz, 1H), 7.33(t, J= 7.47 Hz, 1H), 5.0 -4.93(m,1H), 3.16 -3.05(m, 3H), 2.37 (t, J= 11.3 Hz,2H), 2.19 -2.16(m,2H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.67(d, J= 6.6 Hz,6H), 1.63 -1.57 (m, 1H), 051 -046 (m. 4H); Masa (m/z): 352 (M+H) ⁺ .
42.	3-[5-(1-Ciclopentil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 8.35 (d, J= 9.39 Hz, 1H), 7.53(d, J= 8.49 Hz, 1H), 7.47(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.43 Hz), 5.0-4.93 (m, 1H), 3.15 -3.05(m, 3H), 2.6 -2.53(m, 1H), 2.22 -2.10(m, 6H), 1.98 -1.90(m, 2H), 1.74 -1.69(m, 2H), 1.67(d, J=6.69Hz, 6H), 1.60-1.55 (m,2H), 1.45 -1.38 (m, 2H); Masa (m/z): 380 (M+H) ⁺ .
43.	Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-[5-[3-(3-metoxi-propil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 8.15(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.89(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53(t, J=7.5Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.60 -3.50 (m, 2H), 3.36 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.10 -3.0 (m, 2H), 3.0-2.86 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.43 (s, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.3 Hz, 6H); Masa (m/z): 382.3 (M+H) ⁺ .
44.	Sal de oxalato de 3-[5-(3-Ciclobutil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.0 -4.90 (m, 1H), 3.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.10 -3.0 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.2 (s, 2H), 2.06 -1.95 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.75 -1.65 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.7 Hz, 6H); Masa (m/z): 364.2 (M+H) ⁺ .

45.	Sal de oxalato de 3-[5-(3-Ciclobutilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 3.55 -3.40 (m, 2H), 3.10 -3.0 (m, 2H), 2.95 -2.85 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.60 2.50 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.10 -1.98 (m, 2H), 1.90 -1.80 (m, 1H), 1.85 -1.65 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.0 Hz, 6H); Masa (m/z): 378.2 (M+H) ⁺ .
46.	Sal de oxalato de 3-[5-(3-Ciclopropilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol	¹ H-RMN (CDCl ₃): G 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.0 - 4.90 (m, 1H), 3.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.67 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.90 - 0.80 (m, 1H), 0.50 -0.40 (m, 2H), 0.18 -0.08 (m, 2H); Masa (m/z): 364.1 (M+H) ⁺ .
47.	Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-{5-[1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 8.18 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.20 -5.14 (m, 1H), 3.90 -3.80 (m, 2H), 3.37 -3.27 (m, 5H), 2.98 -2.89 (m, 2H), 2.88 -2.77 (m, 2H), 2.29 -2.23 (m, 2H), 2.27-2.03 (m, 3H), 1.67 -1.63 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H); Masa (m/z): 410.1 (M+H) ⁺ .
48.	Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-{5-[1-(tetrahidropiran-4-il)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.0 -3.90 (m, 2H), 3.47 -3.40 (m, 3H), 3.40 - 3.20 (m, 3H), 3.15 -3.01 (m, 2H), 2.38 -2.25 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.95 -1.86 (m, 2H), 1.66 -1.60 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 6H); Masa (m/z): 396.2 (M+H) ⁺ .
49.	Oxalato de 1-Isopropil-3-[5-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): G 8.19(d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.91(d, J= 8.5 Hz,1H), 7.55(t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.38(t,J= 7.6 Hz, 1H), 5.21 - 5.14(m, 1H), 3.49-3.41(m,4H), 3.15 -3.06(m, 4H), 1.76 - 1.64(m, 4H), 1.54(d, J=6.59 Hz, 6H), 1.54 -1.45(m, 2H); Masa (m/z): 340(M+H) ⁺ .

Ensayos biológicos

Ejemplo 50: Determinación de los valores de EC50 para el receptor de 5-HT₄:

- 5 Una línea celular CHO estable que expresa el receptor de 5-HT₄ humano recombinante y el sistema informador de pCRE-Luc se utilizaron para el ensayo basado en células. El ensayo ofrece una metodología no basada en radioactividad para determinar el enlazamiento de un compuesto a GPCRs. En este ensayo específico, se mide el nivel de AMP cíclico intracelular que es modulado por la activación o inhibición del receptor. Las células recombinantes albergan el gen informador de luciferasa bajo el control del elemento de respuesta de cAMP
- 10 Las células anteriores fueron cultivadas en placas blancas de fondo claro de 96 pozos en medio F12 de Ham que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS). Antes de la adición de compuestos o agonista estándar, las células fueron privadas de suero durante la noche. Se agregaron concentraciones crecientes de los compuestos de prueba en medio OptiMEM para las células. La incubación se continuó a 37°C en una incubadora de CO₂ durante 4 horas. El medio se retiró y las células se lavaron con solución salina regulada con fosfato. Las células se sometieron a lisis y la actividad de luciferasa se midió en un luminómetro. Las unidades de luminiscencia se representaron frente a las concentraciones de compuestos que utilizan el

ES 2 531 885 T3

software Graphpad. Los valores de EC₅₀ de los compuestos se definieron como la concentración requerida en la estimulación de la actividad de luciferasa en un 50%.

Número de Ejemplo	EC50 (nM)
1.	28.5
2.	47
3.	27.5
4.	38
5.	18
6.	4.2
7.	7
8.	15.6
9.	2.4
10.	5.7
11.	10.2
12.	15.3
13.	20.4
14.	1.3
15.	6.2
16.	13.3
17.	2.3
18.	53
19.	6.8
20.	104
21.	71.2
22.	48
23.	20
24.	25
25.	5.7
26.	18

Número de Ejemplo	EC50 (nM)
27.	60
28.	10
29.	21.5
30.	7.3
31.	16.9
33.	21
34.	5
35.	169
36.	143
37.	127
38.	23
39.	66
40.	116
41.	199
42.	72
47.	84.5
48.	54
49.	181

Ejemplo 51: Estudio farmacocinético de roedor

- 5 Se utilizaron ratas Wistar macho (225 ± 25 gramos) como animales de experimentación. Se alojaron de tres a cinco animales en cada jaula. Dos días antes del día de la dosificación, las ratas Wistar macho (225-250 gramos) fueron anestesiadas con isoflurano para la colocación quirúrgica del catéter en la vena yugular. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación oral (p.o.) y se les permitió pellas de comida 2 horas después de la dosificación, mientras la dosificación intravenosa se les proveyó comida y agua ad libitum. Tres ratas se dosificaron con compuestos de fórmula (I) (10 mg/kg) por vía oral y por vía intravenosa (05 mg / kg).
- 10 En cada punto de tiempo se recolectó sangre a través de la vena yugular y se repuso inmediatamente con un volumen equivalente de solución salina normal de ratas con libertad de movimiento. La sangre recogida se transfirió a un eppendorf marcado que contenía 10 μ l de heparina como anticoagulante. Típicamente las muestras de sangre se recolectaron según los siguientes puntos de tiempo: Predosis, 0.08 (solamente i.v.), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, y 24 horas después de la dosis (n=3). La sangre se centrifugó a 4000 rpm durante 10 minutos. Se preparó el plasma y se almacenó congelado a -20°C hasta su análisis. Las concentraciones de los compuestos de fórmula (I) se cuantificaron en plasma por el método LC-MS/MS
- 15 calificado utilizando la técnica adecuada de extracción. Los compuestos de fórmula (I) se cuantificaron en el rango de calibración alrededor de 2-2000 ng/mL en plasma. Las muestras del estudio fueron analizados utilizando muestras de calibración en los lotes y muestras de control de calidad esparcidas por todo el lote.

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} , AUC_t , $T_{1/2}$ y Biodisponibilidad fueron calculados por el modelo no compartimental utilizando el modelo no compartimental estándar utilizando el paquete de software WinNonLin versión 5.0.1 o Phoenix WinNonlin versión 6.2.

ES 2 531 885 T3

Número de Ejemplo	Cepa / Género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _t (ng.hr/mL)	T _{1/2} (h)	Biodisponibilidad (%)
3.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	360 ± 46	0.42 ± 0.12	709 ± 120	1.27 ± 0.23	34 ± 13
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	811 ± 181	0.08 ± 0.00	1117 ± 285	1.66 ± 0.06	
8.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	918 ± 46	0.33 ± 0.14	1765 ± 89	1.01 ± 0.08	72 ± 22
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	1284 ± 239	0.08 ± 0.00	1324 ± 527	1.03 ± 0.14	
9.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	412 ± 177	0.67 ± 0.24	1214 ± 941	1.49 ± 0.64	66 ± 21
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	792 ± 111	0.08 ± 0.00	836 ± 374	1.38 ± 0.66	
14.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	513 ± 125	0.25 ± 0.00	645 ± 136	0.96 ± 0.11	42 ± 10
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	783 ± 124	0.08 ± 0.00	773 ± 45	1.22 ± 0.26	
19.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	1758 ± 264	0.50 ± 0.00	4814 ± 30	1.48 ± 0.18	101 ± 1
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	1858 ± 115	0.08 ± 0.00	2373 ± 90	2.21 ± 0.23	
20.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	602 ± 35	0.25 ± 0.00	790 ± 153	1.03 ± 0.02	46 ± 9
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	976 ± 305	0.08 ± 0.00	867 ± 173	0.80 ± 0.06	

ES 2 531 885 T3

Número de Ejemplo	Cepa / Género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _t (ng.hr/mL)	T _{1/2} (h)	Biodisponibilidad (%)
21.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	553 ± 53	0.42 ± 0.12	1490 ± 72	1.57 ± 0.11	85 ± 4
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	750 ± 14	0.08 ± 0.00	876 ± 65	1.79 ± 0.43	
37.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	248 ± 43	0.33 ± 0.12	392 ± 103	2.03 ± 0.44	22 ± 3
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	612 ± 59	0.08 ± 0.00	878 ± 209	1.68 ± 0.30	
39.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	179 ± 80	0.42 ± 0.12	394 ± 174	1.38 ± 0.07	19 ± 8
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	865 ± 122	0.08 ± 0.00	1060 ± 163	1.65 ± 0.47	
47.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	587 ± 340	0.50 ± 0.43	1323 ± 364	1.84 ± 0.39	66 ± 18
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	815 ± 125	0.08 ± 0.00	1004 ± 109	1.44 ± 0.22	
48.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	521 ± 111	0.25 ± 0.00	695 ± 119	1.21 ± 0.04	40 ± 7
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	711 ± 163	0.08 ± 0.00	863 ± 95	1.66 ± 0.33	

Ejemplo 52: Estudio de penetración en el cerebro del roedor

Se utilizaron ratas Wistar macho (225 ± 25 gramos) como animales de experimentación. Se alojaron tres animales en cada jaula. Los animales recibieron agua y comida ad libitum durante todo el experimento, y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad.

Se determinó la penetración en el cerebro en forma discreta en ratas. Un día antes del día de la dosificación, se aclimataron las ratas Wistar macho (225 250 gramos). Después de aclimatarse, las ratas se agruparon de acuerdo con el peso de cada grupo, 3 animales se mantuvieron en jaulas individuales y se les permitió el libre acceso a la comida y el agua. En cada punto de tiempo se utilizaron (0.50, 1, y 2 horas) n = 3 animales.

Los compuestos de fórmula (I) se preformularon adecuadamente y se administraron por vía oral a 10 mg/kg (base libre equivalente). Las muestras de sangre se extrajeron vía, punción cardiaca mediante el uso de anestesia con isoflurano, los animales se sacrificaron para recoger el tejido cerebral. Se separó el plasma y las muestras de cerebro se homogeneizaron y se almacenaron congeladas a -20°C hasta su análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en plasma y cerebro se determinaron utilizando el método LC-MS/MS.

Los compuestos de fórmula (I) se cuantificaron en el plasma y en el cerebro homogeneizado por el método LC-MS/MS calificado utilizando la técnica de extracción adecuada. Los compuestos de fórmula (I) se cuantificaron en el rango de calibración de 1-500 ng/mL en plasma y homogeneizado de cerebro. Muestras del estudio fueron analizadas utilizando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad esparcidas por todo el lote. Se calculó el grado de la relación cerebro-plasma (C_b/C_p).

Número de Ejemplo	Cepa / Género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	Penetración en el cerebro en dosis individual (C _b /C _p)
3.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	3.88 ± 0.26
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	
8.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	0.56 ± 0.08
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	
14.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	2.24 ± 0.09
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	
20.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	0.50 ± 0.07
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	

Número de Ejemplo	Cepa / Género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	Penetración en el cerebro en dosis individual (C_b/C_p)
21.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	0.62 μ 0.05
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	
37.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	5.68 \pm 1.74
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	
39.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	4.69 \pm 0.69
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	
47.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	3.15 \pm 0.57
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	
48.	Wistar/ Macho	10	Agua grado reactivo	oral (ingesta)	2.55 \pm 0.32
	Wistar/ Macho	5	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolus)	

Ejemplo 53: Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

Las propiedades que potencian la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron mediante el uso de este modelo.

5 Se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) como animales de experimentación. Se alojaron cuatro animales en cada jaula. Los animales se mantuvieron en privación del 20% de alimentos un día antes y se les dio agua ad libitum durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. También las ratas se habituaron a escenarios individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

10 Un grupo de 12 ratas recibió el vehículo (1 mL/kg) por vía oral y otro grupo de animales recibió compuesto de la fórmula (I), bien sea por vía oral o i.p., una hora antes de lo familiar (T1) y el ensayo de elección (T2).

15 El experimento se llevó a cabo en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm, hecho de acrílico. En la fase de familiarización, (T1), las ratas fueron colocadas individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, en el que se colocaron dos objetos idénticos (botellas de plástico, 12.5 cm de alto x 5.5 cm de diámetro) recubiertos solo en cinta de enmascarar de color amarillo (a1 y a2) que se posicionaron en dos esquinas adyacentes, a 10 cm de las paredes. Después de 24 horas del ensayo (T1) para la prueba de memoria a largo plazo, las mismas ratas se colocaron en el mismo escenario en el que fueron colocadas en el ensayo T1. A las ratas de la fase de elección (T2) se les permitió explorar el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un objeto novedoso (b) (botella de vidrio de color ámbar, de 12 cm de

altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentan texturas, colores y tamaños similares. Durante el ensayo T1 y T2, las exploraciones de cada objeto (definidos como oler, lamer, masticar o que tienen las vibrasas en movimiento, mientras que dirige la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registraron separadamente por cronómetro. Sentado en un objeto no es considerado como actividad exploratoria, sin embargo, se observa raramente.

5 T1 es el tiempo total empleado a explorar los objetos familiares (a1 + a2).

T2 es el tiempo total empleado a explorar el objeto familiar y el objeto novedoso (a3 + b)

Se realizó la prueba de reconocimiento de objetos tal como se describe por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioural data, Behav. Brain Res., 31,47-59.

Número de ejemplo	Dosis mg/kg, p.o.	Tiempo medio de exploración ± S.E.M (seg)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto novedoso	
1.	3 mg/kg, p.o.	5.08 ± 0.1	13.80 ± 2.20	Activa
3.	3 mg/kg, p.o.	6.88 ± 0.97	12.86 ± 1.32	Activa
8.	3 mg/kg, p.o.	10.45 ± 1.162	17.59 ± 2.95	Activa
9.	3 mg/kg, p.o.	11.21 ± 2.18	16.47 ± 1.18	Activa
14.	1 mg/kg, p.o.	5.06 ± 1.32	12.68 ± 1.14	Activa
15.	1 mg/kg, p.o.	12.03 ± 1.73	19.14 ± 3.02	Activa
16.	10 mg/kg, p.o.	8.03 ± 1.58	13.94 ± 1.76	Activa
19.	10 mg/kg, p.o.	7.19 ± 0.65	13.21 ± 2.1	Activa
20.	3 mg/kg, p.o.	4.69 ± 0.79	11.04 ± 1.33	Activa
25.	3 mg/kg, p.o.	5.93 ± 0.87	14.70 ± 2.34	Activa
26.	3 mg/kg, p.o.	7.12 ± 1.44	14.42 ± 2.22	Activa
37.	1 mg/kg, p.o.	5.84 ± 1.11	20.19 ± 2.67	Activa

10

Ejemplo 54: Laberinto de brazo radial

Las propiedades que potencian la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron mediante el uso de este modelo.

15 El laberinto de brazo radial consiste de un eje central de 45 cm de diámetro. Cada brazo era de dimensión de 42.5 x 15 x 24 cm. El laberinto fue elevado a una altura de 1 m por encima del suelo. Los animales se colocaron en una dieta restringida hasta que alcanzaron a aproximadamente el 85% de su peso en alimentación libre. Durante este período de restricción de la dieta los animales se habituaron a la alimentación novedosa (pellas). Una vez que las ratas alcanzaron aproximadamente el 85% de su peso en alimentación libre, las ratas se habituaron al laberinto en el primero y segundo día. Los animales que no comieron las pellas fueron rechazadas del estudio. Los animales fueron asignados al azar en el día 2. En los días

20 subsecuentes, el tratamiento se administra según la asignación. Cada animal se introdujo en el laberinto individualmente un período de 10 minutos. Los brazos fueron cebadas solamente una vez y el animal tuvo que aprender la regla de las entradas repetidas a los brazos no serían recompensadas. El ensayo terminó una vez, la rata había visitado 16 brazos o terminó en

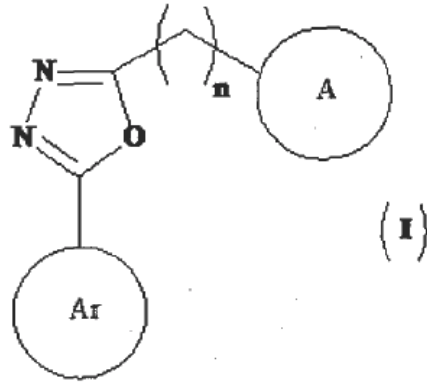
10 minutos o todas las pellas fueron comidas. Las entradas a los brazos se registraron utilizando el software. Una vez que el ensayo había terminado, la rata fue retirada y el laberinto fue limpiado utilizando agua jabonosa.

Número de ejemplo	Reversión de amnesia inducida por escopolamina - Rango de dosis efectiva
3.	1 -3 mg/kg, p.o.
14.	1 -10 mg/kg, p.o.

- 5 La presente solicitud divulga adicionalmente un método para tratar trastornos cognitivos, demencia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, esquizofrenia y el dolor, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I):

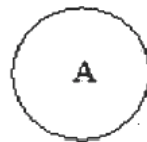
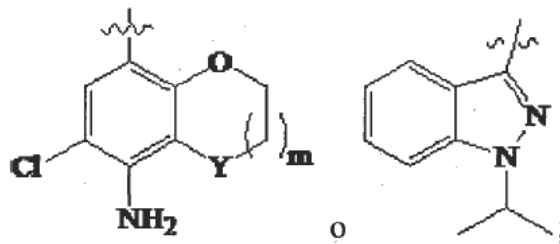


en donde,

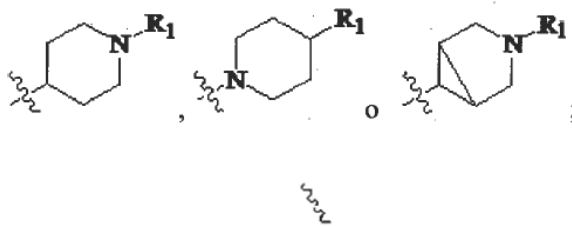


5

es

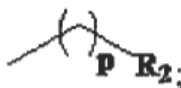


es



es punto de unión;

R₁ es alquilo, R₃-O-R₃ o



- 5 R₂ es cicloalquilo o heterociclilo, y opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo o -CO-OR₃;
R₃ es alquilo;
"Y" es C u O;
"m" es un entero que varía de 0 a 1; con la condición de cuando m es 0 entonces R₁ es cicloalquilo o heterociclilo;
"n" es un entero que varía de 0 a 2;
- 10 "p" es un entero que varía de 0 a 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo..
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de:
- Hemi fumarato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de L(+)-tartrato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil piperdin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil piperdin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-il amina;
- 15 Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-[5-[1-(3-metoxipropil)piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
- Sal de L(+)-tartrato de 3-[5-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(3-ciclobutil-3-aza biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de de etil éster del ácido 4-[5-(8-Amino-7-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxan-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico;
- 20 Sal de oxalato de 5-Cloro-7-[5-[1-(tetrahidropiran-4-il)piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro, benzofuran-4-il amina;
- 6-Cloro-8-[5-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1, -ciclobutilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 25 6-Cloro-8-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;

- 6-Cloro-8-[5-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- 5 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Etil éster del ácido 4-[5-(5-Amino-6-cloro-cromano-8-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico;
- 6-Cloro-8-[5-(3-piperidin-1-il-propil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 10 Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(3-ciclobutilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 6-Cloro-8-[5-(3-ciclopropilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-cromano-5-ilamina;
- 15 Sal de oxalato de 5-Cloro-7-[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilamina;
- Sal de oxalato de 5-Cloro-7-[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- 20 Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- Sal de oxalato de 6-Cloro-8-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamina;
- Oxalato de 5-Cloro-7-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilamina;
- Oxalato de etil éster del ácido 4-[5-(4-Amino-5-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico;
- 25 3-[5-(1-Ciclobutilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;
- 1-Isopropil-3-[5-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
- 3-[5-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;
- 1-Isopropil-3-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
- 30 3-[5-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1 H-indazol;
- 1-Isopropil-3-[5-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
- 3-[5-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

3-[5-(1-Ciclopentil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-[5-[3-(3-metoxi-propil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol;

Sal de oxalato de 3-[5-(3-Ciclobutil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

Sal de oxalato de 3-[5-(3-Ciclobutilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

5 Sal de oxalato de 3-[5-(3-Ciclopropilmetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol;

Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1 H-indazol;

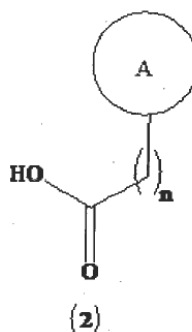
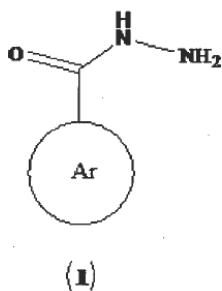
Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-[5-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-piperidin-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1 H-indazol;

Sal de oxalato de 1-Isopropil-3-[5-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol y

10 Sal de oxalato de 3-[5-(1-ciclobutil piperidin-4-il metil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1-isopropil-1H-indazol; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende:

(a) acoplar el compuesto de fórmula (1) con el compuesto de fórmula (2)

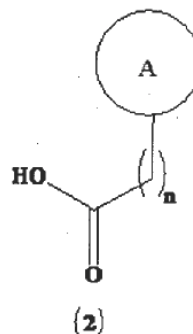
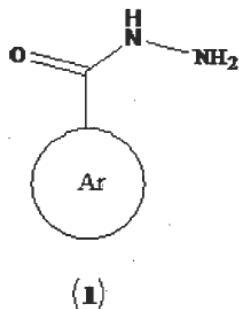


15 en presencia de un agente deshidratante para formar un compuesto de fórmula (I), en donde todas las sustituciones son como se definen en la reivindicación 1,

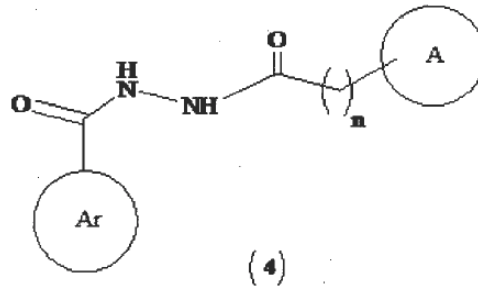
(b) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) en sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende:

(a) acoplar el compuesto de fórmula (1) con el compuesto de fórmula (2)



en presencia de un solvente adecuado para formar un compuesto de fórmula (4),



(b) ciclizar el compuesto de fórmula (4) para formar un compuesto de fórmula (I), en donde todas las sustituciones son como se definen en la reivindicación 1,

- 5 (c) convertir opcionalmente el compuesto de fórmula (I) en sus sales farmacéuticamente aceptables.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para el tratamiento de condiciones clínicas mediadas a través de receptores de 5-HT₄ tales como el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, demencia o esquizofrenia.
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los receptores de 5-HT₄.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento de condiciones clínicas tales como el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, demencia o esquizofrenia.
- 15 9. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central relacionado con o afectado por los receptores de 5-HT₄.