

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 616**

51 Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2012 E 12714674 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2697219**

54 Título: **Nuevos ácidos piperidinilmonocarboxílicos como agonistas de receptores de S1P1**

30 Prioridad:

12.04.2011 EP 11305433

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.09.2015

73 Titular/es:

BIOPROJET (50.0%)
30 rue des Francs Bourgeois
75003 Paris, FR y
SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH
COMPANY LTD (50.0%)

72 Inventor/es:

CAPET, MARC;
BERREBI-BERTRAND, ISABELLE;
ROBERT, PHILIPPE;
SCHWARTZ, JEAN-CHARLES;
LECOMTE, JEANNE-MARIE;
THENNATI, RAJAMANNAR;
PAL, RANJAN KUMAR;
SAMANTA, BISWAJIT;
PILLAI, MUTHUKUMARAN NATARAJAN;
DESAI, JAPAN NITINKUMAR;
RANA, DIJIXA CHANDUBHAI;
PRAJAPATI, KAUSHIK DHANJUBHAI;
PATHAK, SANDEEP PANKAJBHAI;
PANCHAL, BHAVESH M. y
ARADHYE, JAYRAJ D.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 544 616 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

Nuevos ácidos piperidinilmonocarboxílicos como agonistas de receptores de S1P1

5 **[0001]** La presente invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como agonistas en receptores de S1P (esfingosina-1-fosfato), las composiciones que contienen estos compuestos, el uso de estos compuestos en medicina y sus procedimientos de preparación.

10 **[0002]** S1P es un metabolito de esfingolípido bioactivo que está íntimamente involucrado en la mediación de varios procedimientos inmunológicos por sus acciones sobre los receptores de S1P. El receptor de S1P, originalmente denominado como receptor del gen de diferenciación endotelial (EDG) es una familia de cinco receptores acoplados de la proteína G relacionados, a saber S1P1/EDG1, S1P2/EDG5, S1P3/EDG3, S1P4/EDG6 y S1P5/EDG8. Estos receptores tienen una distribución celular y tisular ampliamente extendida y están bien conservados en la especie humana y roedores.

15 **[0003]** S1P se almacena y se libera de plaquetas después de su activación, pero también se puede sintetizar en una amplia variedad de tipos de células en respuesta a estímulos extracelulares como factores de crecimiento y citoquinas. Está implicado en un número de funciones celulares incluyendo el crecimiento, la diferenciación, la migración y la apoptosis celular y por lo tanto pueden tener un papel importante en estados de enfermedades fisiopatológicas, tales como la aterosclerosis y cáncer. S1P ejerce estos diversos efectos celulares en función de la expresión de los subtipos de receptores de S1P y su acoplamiento a estos receptores.

20 **[0004]** El receptor EDG1 fue el primer receptor de S1P identificado que se aisló inicialmente como un GPCR (receptor acoplado a proteína G) huérfano en células endoteliales humanas, y se demostró más tarde que codificaba un receptor de S1P de alta afinidad. La expresión de EDG1 es generalizada, incluyendo el bazo, cerebro, corazón, pulmón, tejido adiposo, hígado, timo, riñón y músculo esquelético. El EDG5 fue aislado por primera vez como un gen de GPCR huérfano de los sistemas cardiovascular y nervioso de rata. Su expresión está muy extendida; está presente en corazón, pulmón, timo, cerebro, hígado, riñón, bazo, tejidos adiposos en ratón adulto, y en pulmón, corazón, estómago, intestino, y glándulas suprarrenales en ratas. El EDG3 se aisló como un gen de GPCR huérfano mediante clonación basada en PCR degenerada de una biblioteca de ADN genómico humano. Como el EDG5, el EDG3 es un receptor de S1P de alta afinidad. La expresión de EDG3 está muy extendida; está presente en el bazo, corazón, pulmón, timo, riñón, testículos, cerebro, músculo esquelético en ratones adultos y, en los seres humanos, en el corazón, placenta, riñón, hígado, páncreas, músculo esquelético, pulmón y cerebro. A diferencia de los receptores EDG1, EDG5 y EDG3, la expresión EDG6 está restringida en humanos y ratón a los ganglios linfáticos, el bazo, el pulmón y el timo. Este patrón de expresión sugiere posibles funciones de EDG6 en el sistema inmune. Los papeles y funciones in vivo de EDG6 aún se desconocen. En cerebro de rata, EDG8 se expresa predominantemente en tractos de sustancia blanca y células del linaje de oligodendrocitos, lo que sugiere sus potenciales papeles en la maduración y la mielinización de los oligodendrocitos. Los papeles fisiológicos para EDG8 no se han encontrado en la literatura publicada.

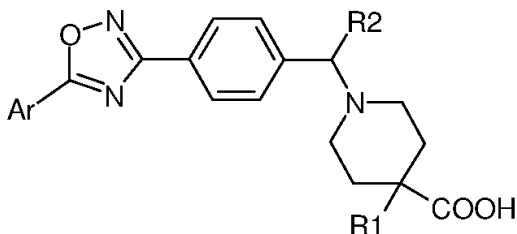
40 **[0005]** Las respuestas mediadas por el receptor EDG1 juegan un papel esencial en la modulación del tráfico de células entre el sistema linfático y la sangre. Los agonistas de los receptores EDG1 causan el secuestro de los linfocitos en los órganos linfoides secundarios que se asocia con la inmunosupresión clínicamente útil. La inmunosupresión es deseable para prevenir y/o tratar el rechazo después del trasplante de órganos, tejidos o células y en el tratamiento de trastornos autoinmunes. Los agentes que actúan como inmunosupresores han demostrado ser útiles en una variedad de trastornos autoinmunes e inflamatorios como el rechazo del trasplante, el rechazo del injerto de tejidos, trastornos inmunológicos, trastornos autoinmunes, uveítis autoinmune, isquemia, artritis reumatoide, polinosis, esclerosis múltiple, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, diabetes mellitus, aterosclerosis, lupus eritematoso, miocarditis, insuficiencia multiorgánica, glomerulonefritis, dermatitis atópica, leucemias linfocíticas, linfomas, enfermedad de Alzheimer, neumonía, psoriasis, así como trastornos relacionados con la integridad vascular alterada, cánceres, angiogénesis desregulada o neoangiogénesis excesiva.

50 **[0006]** Recientemente, el FTY720 (fingolimod), un agonista del receptor EDG1 ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de los pacientes con la forma recidivante de la Esclerosis Múltiple. Sin embargo, existen ciertos estudios que describen que el FTY720 tiene un efecto adverso de bradicardia asintomática, que se describe que es debida al agonismo selectivo en el receptor EDG3 (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2004, 14, 3501).

60 **[0007]** Por lo tanto, existe un interés continuo en el desarrollo de agonistas del receptor de S1P que muestren selectividad por el receptor en el receptor EDG1, específicamente, compuestos que muestren una baja actividad relativa al receptor EDG3 expresado en tejidos cardíacos. (Hale et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14, (2004), 3501-3505). Se han descrito varios agonistas de EDG1 en las referencias de la técnica anterior. Por ejemplo WO2003105771 asignada a Merck da a conocer agonistas de EDG1, que eran compuestos de oxadiazol sustituidos por un grupo arilo en las posiciones 3 y 5. Todos los compuestos descritos en esta solicitud fueron ácidos azetidilcarboxílico o pirrolidinil carboxílicos. WO2007132307, asignada a Pfizer, describe compuestos de agonistas del receptor EDG1 que tienen un anillo de oxadiazol sustituido en las posiciones 3 y 5 por el grupo arilo. Todos los compuestos descritos en esta solicitud eran ácidos aminocicloalquilo carboxílicos, más específicamente

aminociclobutanos sustituidos por un grupo ácido carboxílico. WO2008152149 se refiere a ácidos dicarboxílicos como agonistas de EDG1.

[0008] La presente invención se refiere a ciertos ácidos piperidin monocarboxílicos novedosos que son eficaces como agonistas sobre los receptores S1P1 humanos. La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

en el que:

Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquilo, cicloalquilo, -O-alquilo, arilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, -O-alquilo, arilo pueden estar sustituidos adicionalmente con halógeno, OH, O-alquilo, CN, NH₂, NH-alquilo, N-alquilo₂, alquilo;

R1 representa -X-(Y)_n

en el que

- X se selecciona entre -alquilo-, -alqueno-, -alquino-, -arilo-, -alquilarilo-

Cada Y, idéntico o diferente, se selecciona entre H, OH, halógeno, -O-alquilo, -O-alquilarilo, -O-alquil-O-alquilo, -O-arilo, heteroarilo, -O-aril(O-alquilo), -O-cicloalquilo, -cicloalquilo, heterociclilo;

n es de 1 a 3;

R2 se selecciona entre H, alquilo;

o uno de sus isómeros o sales del mismo.

[0009] En una realización preferida, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que Ar es un grupo fenilo, más preferiblemente Ar es un fenilo disustituido en el que los sustituyentes son como se definieron anteriormente para la fórmula (I).

[0010] A menos que se especifique lo contrario, los términos utilizados aquí anteriormente o en lo sucesivo tienen el significado que se les atribuye a continuación:

"Halo", "hal" o "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

[0011] "Alquilo" representa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente tienen de 1 a 8 átomos de carbono en la cadena, lo más preferiblemente tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. En una realización particularmente preferida, el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, iso-butilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, octilo, nonilo, decilo.

[0012] "Cicloalquilo" se refiere a un sistema anular de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático de 3 a 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, el grupo cicloalquilo tiene de 4 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 4 a 8 átomos de carbono y lo más preferiblemente tiene de 4 a 6 átomos de carbono. Los cicloalquilo monocíclicos de ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Los cicloalquilo multicíclicos de ejemplo incluyen 1-decalina, norbornilo, adamant-(1- o 2-) ilo.

[0013] "Arilo" se refiere a un sistema anular de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono. Más preferiblemente, arilo se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo de ejemplo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo, bifenilo. Lo más preferiblemente, el grupo arilo es fenilo.

[0014] "Alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alqueno preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; más preferiblemente de aproximadamente 2 a 8 átomos de carbono en la cadena y lo más preferiblemente tienen de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo.

[0015] "Alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alquino preferidos tienen 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; más preferiblemente tienen

de 2 a 8 átomos de carbono en la cadena, lo más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilino de ejemplo incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metil-1-butinilo, n-pentinilo, 4,4-dimetil-2-pentinilo, heptinilo, octinilo y decinilo.

5 **[0016]** "Arilalquilo" se refiere a una grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Los términos "alquilo" y "arilo" son como se definen anteriormente.

10 **[0017]** "-O-arilalquilo" se refiere a un grupo en el que -O está unido a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Los términos "alquilo" y "arilo" son como se definen anteriormente. Los grupos de ejemplo de "O-arilalquilo" incluyen -O-CH₂-fenilo.

15 **[0018]** El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o multicíclico aromático de 5 a 14 miembros, preferiblemente de 5 a 10 miembros, en el que al menos un miembro del anillo es un heteroátomo, tal como N, O, S. Los ejemplos incluyen pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, purinilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, furanilo, benzofuranilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, triazoilo, tetrazolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, carbazolilo, benzimidazolilo, isoxazolilo.

20 **[0019]** Los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterocíclico" se refieren a anillos monocíclicos, bicíclicos o multicíclicos no aromáticos estables saturados o parcialmente insaturados de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 10 miembros, en los que al menos un miembro del anillo es un heteroátomo, tal como N, O, S. Habitualmente, los heteroátomos se incluyen, pero sin limitación, átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio y fósforo. Los heteroátomos preferibles son oxígeno, nitrógeno y azufre. Los heterociclos adecuados también se describen en Handbook of Chemistry and Physics, 76ª Edición, CRC Press, Inc., 1995-1996, páginas 2-25 a 2-26. Los heterociclos no aromáticos preferidos incluyen, pero sin limitación, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, imidazolidinilo, piranilo. Los heterociclos saturados preferidos se eligen entre tetrahydrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, imidazolidinilo, más preferiblemente tetrahydrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo.

30 **[0020]** "Alquilo", "cicloalquilo", "alquenilo", "alquinilo", "arilo", etc. también se refieren al correspondiente "alquilenilo", "cicloalquilenilo", "alquenilenilo", "alquinilenilo", "arilenilo" divalente que se forman por la eliminación de dos átomos de hidrógeno.

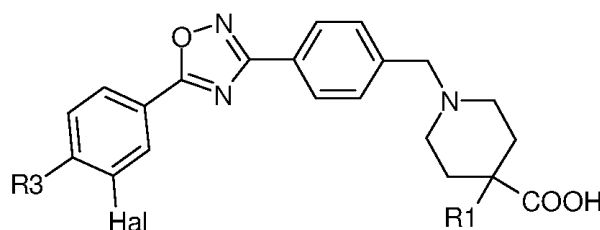
35 **[0021]** Los compuestos de la presente invención poseen un grupo ácido y un grupo básico que pueden formar las sales correspondientes. De este modo, la presente invención incluye sales de compuestos de fórmula (I). Las sales pueden ser preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables. El grupo ácido puede formar sales con bases. La base puede ser una base de amina orgánica, por ejemplo trimetilamina, terc-butilamina, trometamina, meglumina, epolamina, etc. El grupo ácido también puede formar sales con bases inorgánicas como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc. El grupo básico pueden formar sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico, etc. y ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, etc. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de amonio cuaternario y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, etc. Las listas de sales adecuadas se pueden encontrar en Remington Pharmaceutical Sciences, 17a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418 y PH Stahl, CG Wermuth, Handbook of Pharmaceutical salts – Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 2002.

50 **[0022]** Tal como se utiliza aquí, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano o un niño humano, que padece, o tiene el potencial de ser afectado con una o más enfermedades y afecciones descritas en este documento.

55 **[0023]** Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz para reducir, eliminar, tratar o controlar los síntomas de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento. El término "controlar" pretende referirse a todos los procedimientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, o parada de la progresión de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y afección, y pretende incluir el tratamiento profiláctico y el uso crónico.

60 **[0024]** Tal como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

65 **[0025]** Una realización preferida del compuesto de fórmula (I) está representada por un compuesto de fórmula (II):



(II)

o uno de sus isómeros o sales de los mismos, en el que:

R1 se selecciona como en la fórmula (I); y/o

R3 se selecciona entre halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7, -O-alquilo C1-6, arilo; más preferiblemente, R3 se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo. Lo más preferiblemente, R3 se selecciona entre fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo, y/o

Hal representa un halógeno, tal como F, Cl, Br, I.

[0026] Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuesto de fórmula (II) en la que R1 se selecciona entre alquilo C1-6, alqueno C2-4, alquino C2-4, arilo y arilalquilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o más de OH, halógeno, -O-alquilo, -O-arilalquilo, -O-alquil-O-alquilo, -O-arilo, heteroarilo, -O-aril(O-alquilo), -O-cicloalquilo, -cicloalquilo, heterociclilo.

[0027] Más preferiblemente, R1 se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, vinilo, alilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, etoxietoxietilo, fenilo, bencilo, benciloximetilo, benciloxietilo, -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(m-F)], -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-OMe)], -CH₂-[Ph(m-OMe)], -CH₂-[Ph(p-OMe)], metoxibutilo, metoxietoximetilo, -CH₂-[Ph(o,o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-furilo, -CH₂-piridilo, (2-metoxi-fenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo, ciclopentiloximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilmetilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo.

[0028] Aún más preferiblemente, R1 se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, hidroximetilo, metoximetilo, alilo, metoxietoximetilo, fenilo, bencilo, benciloximetilo, -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-OMe)], -CH₂-[Ph(p-OMe)], metoxibutilo, metoxietoximetilo, -CH₂-[Ph(o,o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-furilo, -CH₂-piridilo, (2-metoxi-fenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo, ciclopentiloximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilmetilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, en el que p-F, o-F, p-OMe y o-OMe representan para-fluoro, orto-fluoro, para-metoxi y orto-metoxi, respectivamente.

[0029] Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II) anterior, en el que: R1 se selecciona entre -CH₃, -C₂H₅, -n-C₃H₇, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-O-CH₂-CH₂-OCH₃, -Ph, -CH₂-O-CH₂-Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(p-OMe)], -CH₂-[Ph(o-OMe)] o -CH₂OH, metoxibutilo, metoxietoximetilo, metoxietoxietilo, -CH₂-CH₂-O-Ph, -CH(CH₃)₂, -CH₂-[Ph(o,o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-furilo, -CH₂-piridilo, (2-metoxi-fenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo, ciclopentiloximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilmetilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo; y/o - R3 se selecciona entre fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo, isopropoxi; en el que p-F, o-F, p-OMe y o-OMe representan para-fluoro, orto-fluoro, para-metoxi y orto-metoxi, respectivamente.

[0030] Aún más preferiblemente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II), en el que: cuando R1 es -CH₃, -C₂H₅, -n-C₃H₇, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-O-CH₂-CH₂-OCH₃, -Ph, -CH₂-O-CH₂-Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(p-OMe)], -CH₂-[Ph(o-OMe)], -CH₂OH, metoxibutilo, metoxietoximetilo, metoxietoxietilo, isopropoximetilo, -CH₂-CH₂-O-Ph, -CH(CH₃)₂, -CH₂-[Ph(o,o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-furilo, -CH₂-piridilo, (2-metoxi-fenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo, ciclopentiloximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilmetilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo entonces R3 es isobutilo; cuando R1 es -CH₃, -C₂H₅, -n-C₃H₇, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-O-CH₂-CH₂-OCH₃, -CH₂-O-CH₂-Ph, -CH₂-piridilo, -CH₂-[Ph(OMe)], -CH₂-[Ph(F)], -CH₂-Ph o -CH₂OH, entonces R3 es -ciclohexilo; cuando R1 es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-O-CH₃, CH₂-[Ph(OMe)], entonces R3 es -ciclohexilo; cuando R1 es -CH₃ o -CH₂-O-CH₃, entonces R3 es -ciclopentilo; cuando R1 es -CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-O-CH₃, o, -CH₂-O-CH₂-CH₂-OCH₃, entonces R3 es isopropoxi.

[0031] A continuación, se muestran ejemplos de algunos de los compuestos representativos de la invención. Estos ejemplos son sólo para fines ilustrativos y no deben ser considerados como limitativos de la invención.

- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
 5 ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-etilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 4-alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-propilpiperidin-4-carboxílico
 10 ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 4-Alil-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-propilpiperidin-4-carboxílico
 15 ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
 ácido 4-Benciloximetil-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
 ácido 4-Benciloximetil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-fenilpiperidin-4-carboxílico
 20 ácido 4-Bencil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 25 ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-butil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
 30 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2,6-difluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutil-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropil-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-trifluorometilbencil)-piperidin-4-carboxílico
 35 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-furan-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-4-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
 40 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(4-terc-Butil-3-cloro-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidin-4-carboxílico
 45 ácido 4-Alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 50 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidin-4-carboxílico
 ácido 4-Bencil-1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-carboxílico
 55 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoxi metil-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentiloximetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilmetilpiperidin-4-carboxílico
 60 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperidin-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperidin-4-carboxílico
 o uno de sus isómeros o sales de los mismos.
- 65 **[0032]** Los compuestos más preferibles de la invención incluyen los siguientes: ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico

- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- 5 sal sódica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- sal de arginina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- sal potásica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- 10 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-etilpiperidin-4-carboxílico
- 15 sal de terc-butilamina del ácido 4-alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-propilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
- 20 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- 25 sal de terc-butilamina del ácido 4-Alil-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-propilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 4-Benciloximetil-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
- 30 sal de terc-butilamina del ácido 4-Benciloximetil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico
- 35 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-fenilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 4-Bencil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- 40 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- 45 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etilpiperidin-4-carboxílico
- 50 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-butil)-piperidin-4-carboxílico
- sal potásica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
- 55 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2,6-difluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutil-piperidin-4-carboxílico
- 60 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropil-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-trifluoro metilbencil)-piperidin-4-carboxílico
- 65 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-furan-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidin-4-carboxílico

5 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetilpiperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-4-ilmetilpiperidin-4-carboxílico

10 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-terc-Butil-3-cloro-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico

15 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)-piperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidin-4-carboxílico

20 sal de terc-butilamina del ácido 4-Alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico

25 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidin-4-carboxílico

30 sal de terc-butilamina del ácido 4-Bencil-1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico

35 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

40 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil)-piperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoxi metilpiperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentiloximetilpiperidin-4-carboxílico

45 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico

sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilmetilpiperidin-4-carboxílico

o uno de sus isómeros.

[0033] De acuerdo con un objeto adicional, la presente invención también se refiere al procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I).

[0034] Los compuestos y procedimiento de la presente invención se pueden preparar de un grupo de maneras bien conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante aplicación o adaptación de los procedimientos descritos a continuación, o variaciones de los mismos tal como se entiende por el experto en la materia. Las modificaciones y sustituciones apropiadas serán fácilmente evidentes y bien conocidas o fácilmente obtenibles a partir de la literatura científica para los expertos en la materia.

[0035] En particular, dichos procedimientos se pueden encontrar en RC Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

[0036] Se entenderá que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Por lo tanto, se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica se indiquen específicamente. Es bien

conocido en la técnica cómo preparar y aislar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, se pueden separar mezclas de estereoisómeros mediante técnicas estándar, incluyendo, pero sin limitación, la resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación de sales preferenciales, recristalización, y similares, o mediante síntesis quiral ya sea a partir de materiales de partida quirales o mediante síntesis deliberada de centros quirales de diana.

[0037] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de rutas sintéticas. Los reactivos y materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente por técnicas bien conocidas por un experto en la materia. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, se definen como antes.

[0038] En las reacciones descritas en adelante, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

[0039] Algunas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza de la base a utilizar en esta reacción, y se puede utilizar igualmente aquí cualquier base utilizada convencionalmente en reacciones de este tipo, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre otras partes de la molécula. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquil-litio, tales como metil litio y butil litio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

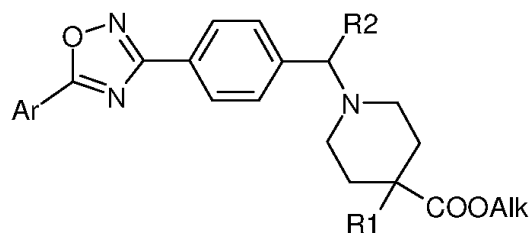
[0040] Por lo general, las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado. Puede utilizarse una variedad de disolventes, siempre que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos, que pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; amidas, tales como dimetil formamida; alcoholes, tales como etanol y metanol y éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano.

[0041] Las reacciones pueden tener lugar en un amplio rango de temperaturas. En general, se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 150°C (más preferiblemente de aproximadamente la temperatura ambiente a 100°C). El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, de manera destacada la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas descritas anteriormente, un periodo de 3 horas a 20 horas será normalmente suficiente.

[0042] El compuesto así preparado puede recuperarse de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos se pueden recuperar por destilación del disolvente de la mezcla de reacción o, si es necesario después de destilar el disolvente de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua, seguido de extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua y destilando el disolvente del extracto. Además, el producto puede, si se desea, purificarse adicionalmente mediante diversas técnicas bien conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas de cromatografía, de manera destacada cromatografía en columna o cromatografía en capa fina preparativa.

[0043] En particular, los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de los procedimientos descritos a continuación. Los intermedios usados en los procedimientos están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar en el laboratorio a partir de materiales de partida y procedimientos bien conocidos. El procedimiento de preparación de los compuestos de la presente invención es evidente o fácilmente obtenible a partir de referencias de la técnica anterior, por ejemplo. W02003/105771, WO2008152149.

[0044] Según una primera realización, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) comprende saponificar un compuesto de fórmula (III)



(III)

en el que Ar, R2, R1 se definen como en la fórmula (I) y Alk representa un grupo alquilo, opcionalmente seguido de la formación de la sal de adición deseada.

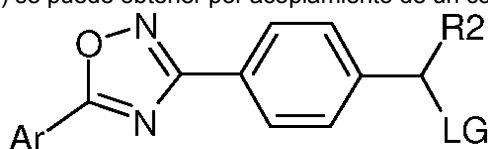
[0045] La reacción de saponificación se lleva a cabo generalmente en presencia de una base mineral, tal como NaOH, KOH o sus mezclas, preferentemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

[0046] La sal de adición se obtiene generalmente haciendo reaccionar el ácido formado con una base que corresponde a la sal de adición deseada. La base añadida puede ser orgánica, incluyendo aminas, tales como terc-butilamina, o bases inorgánicas, tales como NaOH, KOH, etc.

[0047] Después de la adición de la base, el compuesto de fórmula (I) está generalmente en forma de la sal de carboxilato, donde el contraión es el catión resultante de la adición de un protón a la base.

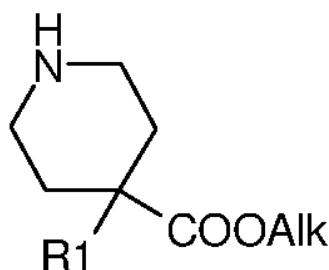
[0048] La forma de ácido del compuesto de fórmula (I) se puede recuperar a partir de su sal de adición de base mediante la acidificación de dicha sal.

[0049] El compuesto de fórmula (III) se puede obtener por acoplamiento de un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

con un compuesto correspondiente de fórmula (V):



(V)

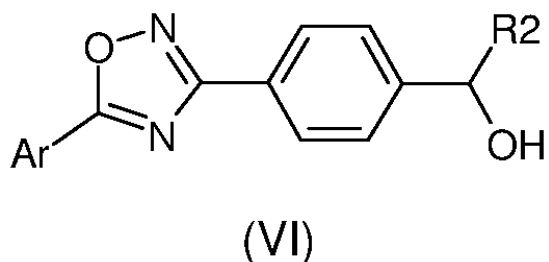
en el que Ar, R2, R1 se definen como en la fórmula (I), Alq se define como en la fórmula (III) y LG es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, preferiblemente Cl o el grupo mesilato (O-SO₂-CH₃).

[0050] Esta reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base. Cuando LG es un átomo de halógeno, la base puede ser carbonato de potasio para neutralizar el ácido formado.

[0051] Cuando LG es mesilato, la base puede ser orgánica, preferiblemente N,N-diisopropiletilamina, trietilamina o inorgánico, preferiblemente carbonato de potasio, cesio o sodio.

[0052] Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

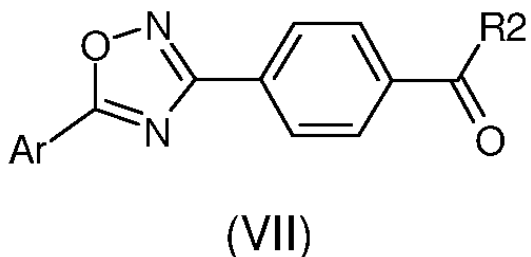
[0053] El compuesto de fórmula (IV) en el que LG es un haluro o mesilato se puede obtener mediante la conversión de un compuesto de fórmula (VI):



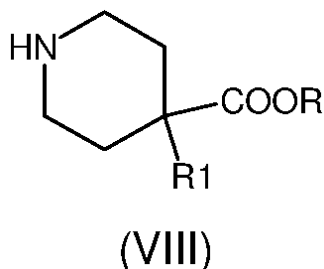
en el que Ar y R2 se definen como en la fórmula (I) en el haluro o mesilato deseado.

[0054] La reacción de sustitución puede llevarse a cabo haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (VI) con agentes halogenantes habituales, tales como halogenuro de tionilo, hidrohalegeno ácido H-Hal, trihalogenuro de fósforo, etc., preferiblemente cloruro de tionilo. Alternativamente, el derivado de mesilato se puede obtener haciendo reaccionar dicho compuesto (VI) con cloruro de mesilo, en presencia de una base, tal como una amina terciaria, en particular trietilamina o una base inorgánica, tal como carbonato, hidrogenocarbonato.

[0055] Según una segunda realización, el compuesto de fórmula (I) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



con un compuesto de fórmula (VIII)

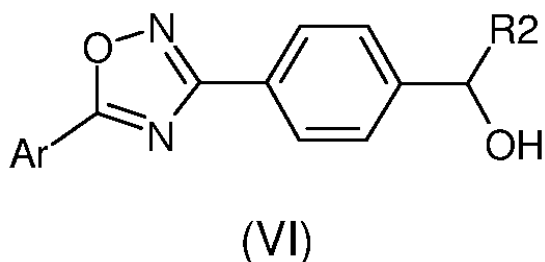


en el que Ar, R2, R1 se definen como en la fórmula (I) y R puede ser H o alquilo, opcionalmente seguido por la formación de la sal de adición deseada.

[0056] Esta reacción se lleva a cabo generalmente en medio ácido (por ejemplo, en presencia de ácido acético), seguido por la adición de un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio.

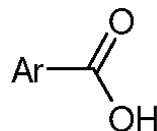
[0057] Si se desea una sal de adición de base del compuesto de fórmula (I), esta reacción puede ser seguida por la adición de una base, tal como se describió anteriormente.

[0058] El compuesto de fórmula (VII) puede obtenerse por oxidación de un compuesto de fórmula (VI):



en el que Ar y R2 se definen como en la fórmula (I). Esta reacción puede llevarse a cabo en condiciones conocidas generalmente utilizadas para la oxidación de alcohol primario o secundario, según sea el caso. En particular, esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de clorocromato de piridinio (PCC).

[0059] El compuesto de fórmula (VI) utilizado en ambas realizaciones anteriores se pueden obtener por (a) reacción de un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en el que R2 se define como en la fórmula (I)

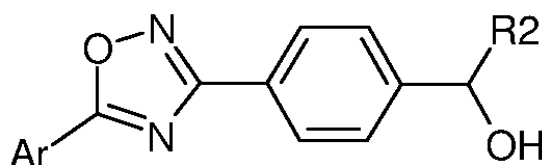
con N-hidroxi-4-hidroximetilbenzamidina, opcionalmente en presencia de uno o más agentes activadores y/o de acoplamiento, tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y monohidrato de N-hidroxibenzotriazol (HOBT), para formar un compuesto de fórmula (VI), en el que R2 es H, y opcionalmente seguido, cuando se desea un compuesto (VI) en el que R2 es alquilo, por

(b) oxidación del compuesto de fórmula (VI) (en el que R2 es H), seguido de su reacción con haluro de alquilmagnesio.

[0060] El procedimiento de la invención también puede incluir la etapa adicional de aislar los compuestos obtenidos.

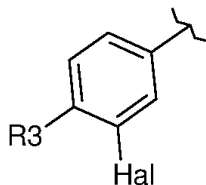
[0061] Los compuestos de fórmula (IX), (VII), (VIII), (V) y N-hidroxi-4-hidroximetilbenzamidina están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar por aplicación o adaptación de procedimientos conocidos.

[0062] Los compuestos de fórmula (VI):



(VI)

en los que Ar y R2 se definen como en la fórmula (II), en los que R2 se selecciona entre H, alquilo y Ar representa un grupo de fórmula



(X)

en el que Hal representa un átomo de Cl y R3 se selecciona entre halógeno, arilo, cicloalquilo, alquilo, son nuevos y son otro objeto de la presente invención.

[0063] En particular, en la fórmula (X) R3 se selecciona entre cicloalquilo, tal como ciclohexilo o ciclopentilo; alquilo, tal como iso-butilo; o arilo, tal como fenilo.

[0064] Las sales de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la

base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos y tales métodos están dentro del nivel de un experto.

[0065] La presente invención también se refiere a los isómeros de los compuestos de fórmula (I). Los isómeros se pueden preparar por separación de los compuestos racémicos correspondientes por métodos bien conocidos en la técnica.

[0066] Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento y/o prevención de afecciones asociadas con el receptor de S1P1/EDG1 o cuando se desea la disminución de linfocitos que circulan en la sangre, que incluyen enfermedades o afecciones mediadas por el sistema inmune y afecciones o enfermedades inflamatorias.

[0067] Los compuestos de la presente invención son adecuados como agentes inmunodepresivos/inmunosupresores. Estos compuestos son adecuados para el tratamiento y/o prevención del rechazo del trasplante, el rechazo del injerto de tejidos, trastornos inmunológicos, enfermedades autoinmunes, uveítis autoinmune, isquemia, afecciones inflamatorias y afecciones inflamatorias crónicas, que incluyen artritis reumatoide, asma, polinosis, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, miocarditis, dermatitis atópica, leucemias linfocíticas, linfomas, sepsis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, enfermedades inflamatorias del intestino, diabetes mellitus, glomerulonefritis, aterosclerosis, fallo multiorgánico, neumonía, lesión por isquemia-reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección asociada con la inflamación, inflamación viral, hepatitis, bronquitis crónica, enfermedad granulomatosa, así como trastornos relacionados con la alteración de la integridad vascular, cáncer, u otros trastornos. Los compuestos de la presente invención son generalmente agonistas selectivos de los receptores EDG1 con muy baja afinidad por el receptor EDG3. El agonismo selectivo de EDG1 sobre EDG3 es deseable en vista de la bradicardia provocada por el agonismo no selectivo en el receptor EDG3. También los compuestos de la invención tienen una baja afinidad por el canal hERG debido a que presentan un mejor perfil de efectos secundarios.

[0068] Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros inmunomoduladores o inmunosupresores incluyendo esteroides adrenocorticales, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, inhibidores de calcineurina, anticuerpos de bloqueo del receptor de IL-2, anticuerpos que agotan las células T, anti-TNF, micofenolato, inhibidores de mTOR. Dichas combinaciones son otro objeto de la presente invención.

[0069] Un intervalo de dosis típico para uso de acuerdo con la invención puede ser de 1 g/kg a 0,1 g/kg de peso corporal por día; un intervalo de dosis preferida puede ser de 3 µg/kg a 1 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos más potentes se podrían administrar incluso sólo dos o tres veces por semana en dosis típicas de 10 a 100 µg/kg. La dosis diaria para seres humanos adultos incluye de 0,1 a 10 mg que puede optimizarse.

[0070] La dosis de fármaco a administrar depende de variables, tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, y formulación del compuesto, excipientes, y su vía de administración.

[0071] Los compuestos de presente invención se pueden formular en una preparación farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un portador, excipiente o diluyente, en particular para uso oral o parenteral. Ciertos compuestos preferidos muestran una buena biodisponibilidad oral y son por lo tanto adecuados para la preparación de formulaciones para el uso oral. Tales preparaciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas o parenterales. Un portador sólido puede incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, ayudantes de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante. Los portadores líquidos pueden incluir agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites y grasas farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden administrarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en el sector farmacéutico, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R. Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Pueden incluirse agentes de unión y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de la composición.

[0072] Los comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos y similares pueden contener uno o más de cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, o goma tragacanto; un diluyente, tal como almidón o lactosa; un disgregante, tal como almidón y derivados de celulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio; un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante, tal como menta, o salicilato de metilo. Las cápsulas pueden estar en forma de una cápsula dura o de cápsula blanda, que generalmente están fabricadas a partir de mezclas de gelatina opcionalmente mezcladas con plastificantes, así como una cápsula de almidón. Además, las formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, revestimientos de azúcar, goma laca, o agentes entéricos. Otras formas de dosificación oral, jarabe o elixir, pueden contener agentes edulcorantes, conservantes, tintas, colorantes y aromas. Además, los compuestos activos se pueden incorporar en preparaciones

y formulaciones de disolución rápida, liberación modificada o liberación sostenida, y en el que tales formulaciones de liberación sostenida son preferiblemente bimodales.

[0073] Las formulaciones preferidas incluyen composiciones farmacéuticas en las que un compuesto de la presente invención se formula para administración oral o parenteral, o más preferiblemente aquellas en las que un compuesto de la presente invención se formula como un comprimido. Los comprimidos preferidos contienen lactosa, almidón de maíz, silicato de magnesio, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, o talco en cualquier combinación. También es un aspecto de la presente descripción que un compuesto de la presente invención pueda incorporarse en un producto alimenticio o un líquido.

[0074] Las preparaciones líquidas para administración incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Las composiciones líquidas también pueden incluir aglutinantes, tampones, conservantes, agentes quelantes, edulcorantes, aromatizantes y agentes colorantes, y similares. Los disolventes no acuosos incluyen alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, copolímeros de acrilato, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos, tales como oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, hidrogeles, medios tamponados, y solución salina. En particular, polímero de láctido, copolímero de láctido/glicólido, o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno biocompatibles, biodegradables pueden ser excipientes útiles para controlar la liberación de los compuestos activos. Los vehículos intravenosos pueden incluir reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos, tales como los basados en dextrosa de Ringer, y similares. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para estos compuestos activos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas.

[0075] Los modos alternativos de administración incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios, tales como polvo seco, aerosol, o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicocolato, o soluciones oleosas para la administración en forma de gotas nasales, o como un gel para ser aplicado por vía intranasal. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, pastillas para chupar o pastillas y pueden incluir también una base aromatizada, tal como sacarosa o acacia, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferiblemente como supositorios de dosis unitaria, con un portador de base sólida, tal como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato. Las formulaciones para aplicación tópica a la piel toman preferiblemente la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, gel, pulverizador, aerosol, o aceite. Los portadores que pueden usarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, o sus combinaciones. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos y pueden ser emulsiones lipofílicas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersados en un polímero o un adhesivo.

[0076] Las administraciones alternativas incluyen también soluciones, ungüentos u otras formulaciones aceptables para la administración ocular.

[0077] De acuerdo con un aspecto particular, el compuesto de la invención se puede administrar por vía cutánea, ocular o por inhalación, como se describe anteriormente. Estas formulaciones son particularmente ventajosas ya que aseguran un tratamiento local, sin linfopenia asociada que puede tener lugar con las rutas de administración sistémica.

[0078] Otras características de la invención se harán evidentes en el transcurso de la siguiente descripción de realizaciones de ejemplo que se proporcionan para ilustración de la invención y no pretenden ser limitantes de la misma.

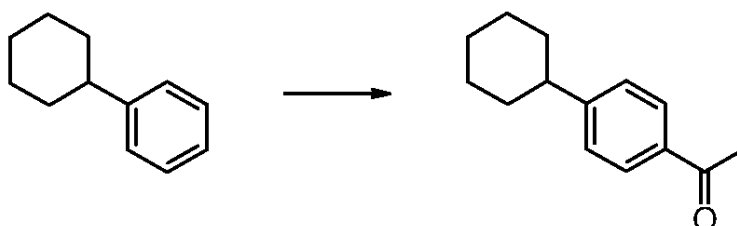
[0079] Las características antes mencionadas de la invención se proporcionan para ilustración de la invención y no pretenden ser limitantes de la misma.

Preparación de los compuestos intermedios

I) Preparación de ácido 3-cloro-4-ciclohexilbenzoico

Etapa a)

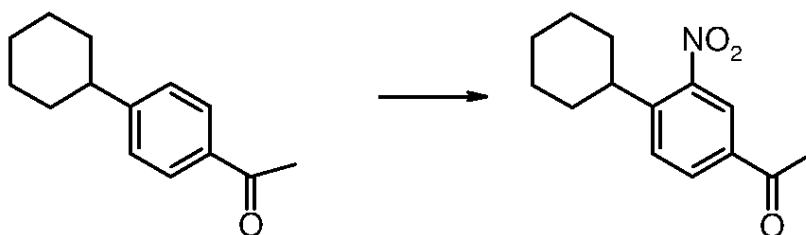
[0080]



[0081] Se añade cloruro de aluminio anhidro (1,65 g, 0,012 mol) a una solución de ciclohexil benceno (1 g, 0,006 mol) y cloruro de acetilo (0,7 ml, 0,009 mol) en dicloroetano (10 ml) a una temperatura de -5°C a 0°C. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 minutos y después se trata con ácido clorhídrico 2 N (7 ml). Se extrae con diclorometano (2x20 ml) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. Después de extraer el disolvente a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 7:93) para obtener 1-(4-ciclohexilfenil)etanona.

Etapa b)

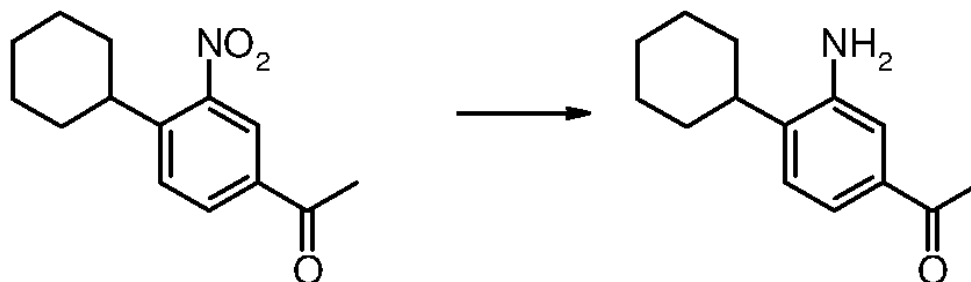
[0082]



[0083] Se añade gota a gota una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico (68-72%) (1,7:6, 15 ml) a una solución fría de 1-(4-ciclohexilfenil)etanona (6 g, 0,03 mol) en ácido sulfúrico concentrado (15 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se deja en agitación a esta temperatura durante 30 minutos y a continuación se vierte en hielo picado. A continuación se extrae con acetato de etilo (3x40 ml). La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 1:9) para proporcionar 1-(4-ciclohexil-3-nitrofenil)etanona.

Etapa c)

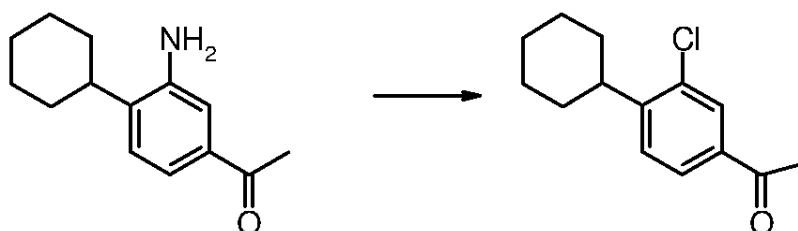
[0084]



[0085] Se añade dihidrato de cloruro estannoso (15,8 g, 0,07 mol) a una solución de 1-(4-ciclohexil-3-nitrofenil)etanona (5,8 g, 0,0235 mol) en ácido clorhídrico concentrado (35 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se lleva lentamente a 60-65°C y se agita a esta temperatura durante 15 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3x100 ml). El pH se ajusta a 8,0 - 9,0 usando bicarbonato de sodio sólido. Después de lavar con agua (1x15 ml), la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purifica por cromatografía en columna (malla 230-400; acetato de etilo:n-hexano, 3:7) para proporcionar 1-(3-amino-4-ciclohexilfenil)etanona.

Etapa d)

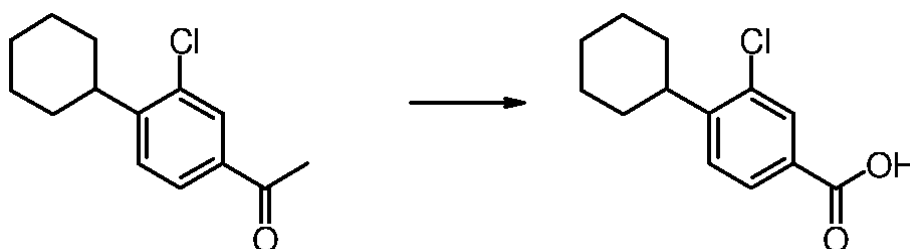
[0086]



[0087] Se añade una solución de nitrito de sodio (1,2 g, 0,017 mol) en agua desmineralizada (7 ml) a una solución de 1-(3-amino-4-ciclohexilfenil)etanona (3,4 g, 0,016 mol) en ácido clorhídrico concentrado ácido (34 ml) a 0-5°C y se deja en agitación durante 15 minutos a esta temperatura. A continuación, se vierte en una suspensión de cloruro cuproso (3,1 g, 0,03 mol) en agua desmineralizada (10 ml) a 60-65°C y se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrae en acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra para obtener el crudo, que se purifica usando cromatografía en columna (malla 230-400; tolueno:n-hexano, 3:2) para proporcionar 1-(3-cloro-4-ciclohexil fenil) etanona.

Etapa (e)

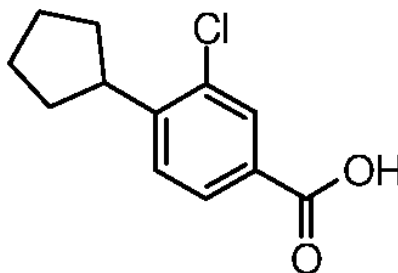
[0088]



[0089] Se añade una solución alcalina acuosa de permanganato de potasio (2,94 g, 0,0186 mol; en 22 ml de hidróxido de sodio acuoso al 12%) a una solución de 1-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)etanona (2,2 g, 0,0093 mol) en dioxano (11 ml). La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 80°C durante 2 horas. A continuación, se filtra y el filtrado se lava con éter dietílico (2x10 ml). El pH de la capa acuosa se ajusta a 1-2 mediante el uso de ácido clorhídrico 6N. Se extrae en acetato de etilo (3x15 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra para obtener el crudo, que se purifica usando cromatografía en columna (malla 230-400; acetato de etilo:n-hexano, 1:3) para producir ácido 3-cloro-4-ciclohexil benzoico.

II) Preparación de ácido 3-cloro-4-ciclopentilbenzoico

[0090]

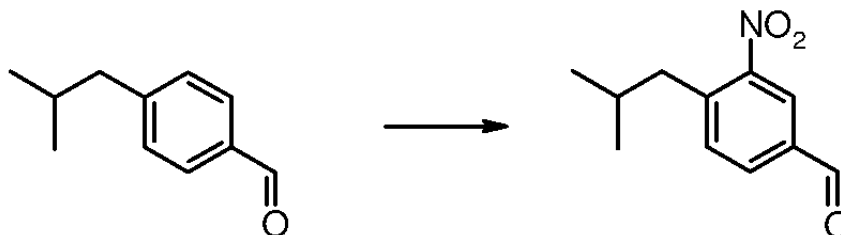


[0091] Este compuesto se prepara de la misma manera que se ha mencionado para el ácido 3-cloro-4-ciclohexil benzoico (I).

III) Preparación de ácido 3-cloro-4-isobutilbenzoico

Etapa (a)

[0092]

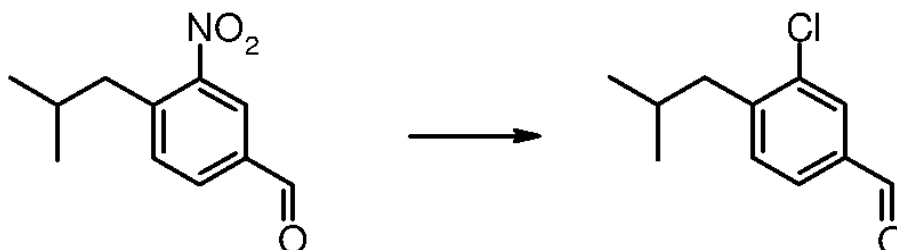


[0093] Se añade gota a gota 4-isobutil benzaldehído (7 g, 0,0431 mol) a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico (68-72%) (9:1, 60 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se deja en agitación a esta temperatura durante 2 horas, después se vierte en hielo triturado. A continuación se extrae con acetato de etilo (3x40 ml). La capa

orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 1:19) para producir 4-isobutil-3-nitrobenzaldehído.

5 Etapa b)

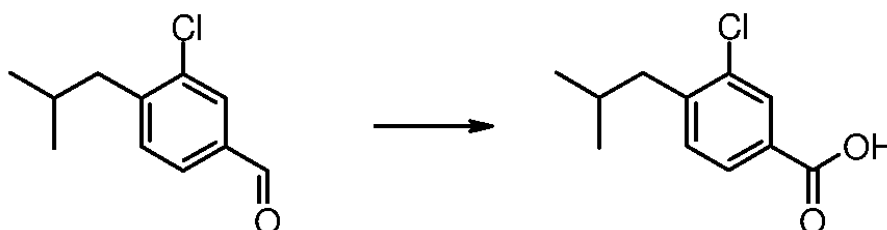
[0094]



[0095] Se añade 4-isobutil-3-nitrobenzaldehído (3,3 g, 0,0159 mol) a una solución de cloruro de estaño (8,37 g, 0,0441 mol) en ácido clorhídrico concentrado (23 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se lleva lentamente a 60-65°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta 0-5°C. Durante el enfriamiento se observa la formación de sólido que se rompe antes de seguir adelante. Se añade una solución de nitrito de sodio (1,36 g, 0,0188 mol) en agua desmineralizada (3 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0-5°C, se deja agitar durante 10 minutos a esta temperatura. A continuación, se vierte en una suspensión de cloruro cuproso (3,6 g, 0,0346 mol) en agua desmineralizada (5 ml) a 60-65°C y se agita durante 20 minutos. La mezcla de reacción se extrae en acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra para obtener el crudo, que se purifica usando cromatografía en columna (malla 230-400; tolueno:n-hexano, 3:7) para proporcionar 3-cloro-4-isobutilbenzaldehído.

30 Etapa c)

[0096]

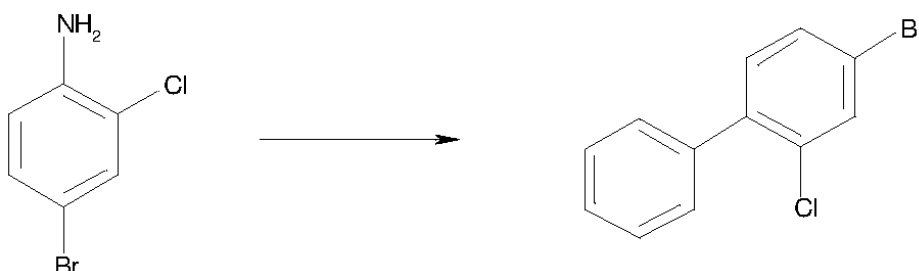


[0097] Se añade una mezcla de clorito de sodio (ensayo al 80%, 1,06 g, 0,0094 mol) y dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio (3,33 g, 0,0213 mol) en agua desmineralizada (10 ml) en dos lotes iguales (intervalo de 1 hora) a una solución de 3-cloro-4-isobutilbenzaldehído (0,7 g, 0,0036 mol) en terc-butanol (10 ml) a temperatura ambiente. Después de finalizar la adición, se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se extrae a continuación en acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-cloro-4-isobutilbenzoico.

IV) Preparación de ácido 2-clorobifenil-4-carboxílico

55 Etapa a)

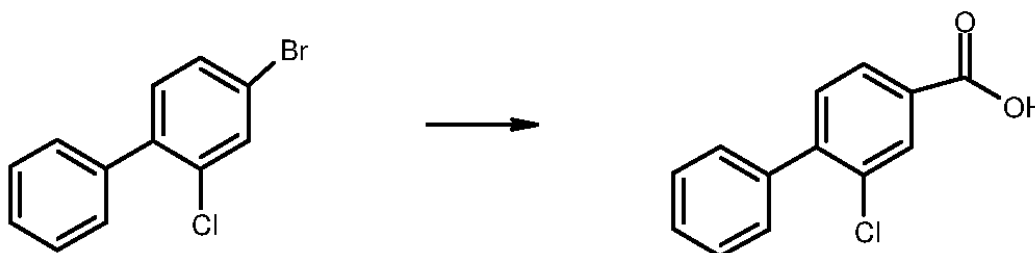
[0098]



[0099] Se añaden nitrito de isobutilo (121 g, 1,17 mol) y cloruro cúprico (21,2 g, 0,16 mol) a una solución de 4-bromo-2-cloroanilina (200 g, 0,97 mol) en benceno (500 ml) a una temperatura de 60-65°C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta una temperatura de 50-55°C y se le añade una solución de ácido sulfúrico acuoso (92 ml de ácido sulfúrico conc. en 453 ml de agua desmineralizada). Después de reflujo durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se separa la capa orgánica. Se trata con una solución acuosa de urea (41 g en 127 ml de agua) y se refluje durante 1 hora. La capa orgánica se separa, se lava con agua desmineralizada (2x200 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. Después de extraer el disolvente a presión reducida, el residuo se destila fraccionadamente para obtener 4-bromo-2-clorobifenilo.

Etapa b)

[0100]

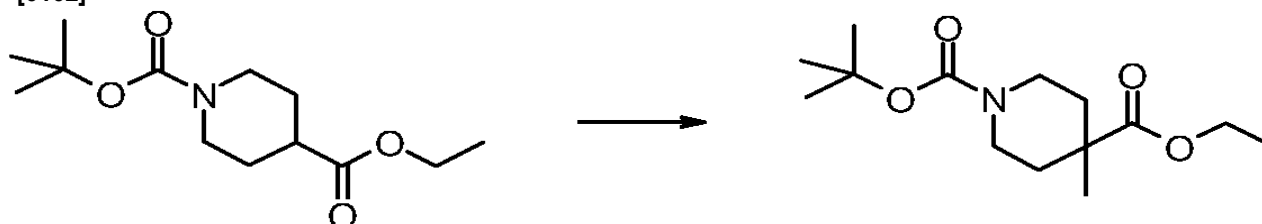


[0101] Se añaden unos pocos cristales de yodo a tetrahidrofurano (200 ml) que contiene virutas de magnesio (2,8 g, 0,117 mol). La mezcla se calienta a 60-70°C. Se añade gota a gota una solución de 4-bromo-2-clorobifenilo (26 g, 0,097 mol) en tetrahidrofurano (50 ml) a la mezcla de reacción y se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y después se enfría hasta -20°C. Se hace pasar dióxido de carbono gas a través de la mezcla de reacción durante 45 minutos. La mezcla de reacción se trata con HCl 3N (125 ml) y se extrae con acetato de etilo (2x200 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce un sólido que se lava con éter dietílico (2x100 ml) y después se seca para proporcionar ácido 2-clorobifenil-4-carboxílico.

V) Preparación de éster etílico del ácido 4-metilpiperidin-4-carboxílico

Etapa a)

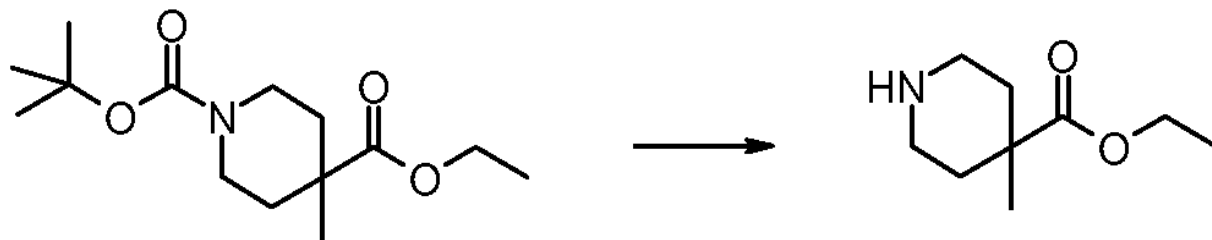
[0102]



[0103] Se añade n-butil-litio (solución al 15% en n-hexano; 82 ml, 0,19 mol) a una solución agitada de diisopropilamina (28,75 ml, 0,20 mol) en tetrahidrofurano (400 ml) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. Se introduce una solución de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (30 g, 0,12 mol) en tetrahidrofurano (80 ml) a -70°C. Se añade hexametil fosforamida (45 ml) y la mezcla de reacción se deja en agitación hasta que la temperatura alcanza -45°C. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta -70°C, se añade yoduro de metilo (39,3 ml, 0,60 mol) y se agita durante 1 hora. Se añade lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) a la mezcla de reacción a 0°C y se agita durante 10 minutos. Se extrae con acetato de etilo (3x200 ml). La capa orgánica combinada se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico (1x100 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce un líquido viscoso que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, n-hexano:acetato de etilo, 9:1) para proporcionar 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-metil-piperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapa b)

[0104]

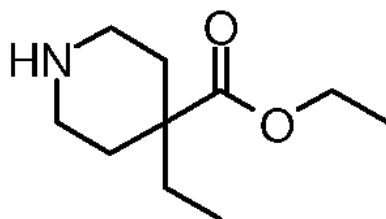


[0105] Se añade una solución de ácido clorhídrico (12 N, 12,5 ml) en dioxano (25 ml) a 4-etil éster de 1-terc-butil éster del ácido 4-metil-piperidin-1,4-dicarboxílico (7,5 g, 0,028 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8-9. Se concentra de nuevo a presión reducida y el residuo se trata con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio el disolvente se extrae para obtener el residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400, metanol:diclorometano:hidróxido de amonio 14:85:1) para obtener éster etílico del ácido 4-metilpiperidin-4-carboxílico.

[0106] Los siguientes compuestos, VI a XIV (excepto IX), se pueden preparar siguiendo un procedimiento similar al compuesto V.

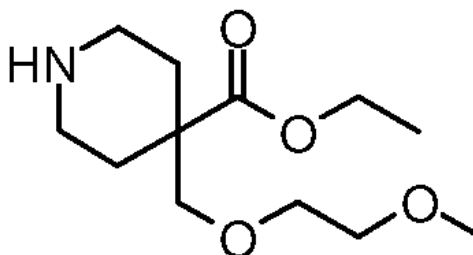
VI) éster etílico del ácido 4-etilpiperidin-4-carboxílico

[0107]



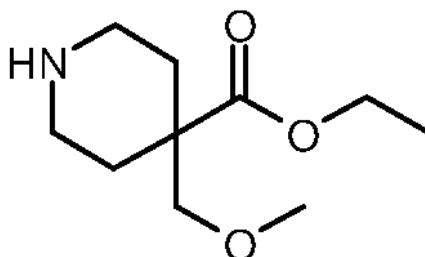
VII) éster etílico del ácido 4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico

[0108]



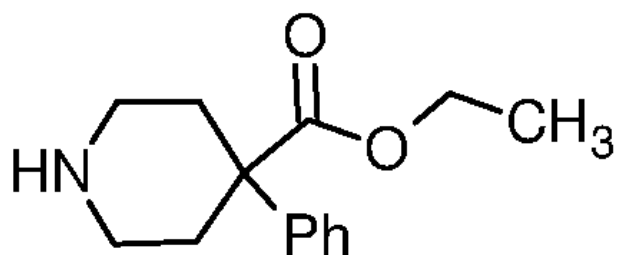
VIII) éster etílico del ácido 4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico

[0109]



IX) éster etílico del ácido 4-fenil-piperidin-4-carboxílico

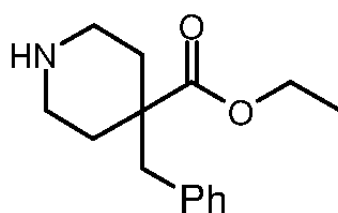
[0110]



[0111] Este material está disponible comercialmente.

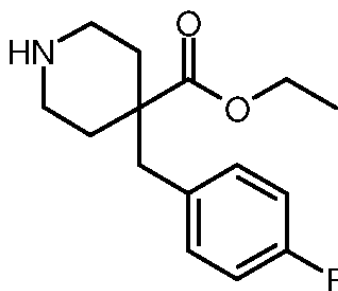
X) éster etílico del ácido 4-bencil-piperidin-4-carboxílico

[0112]



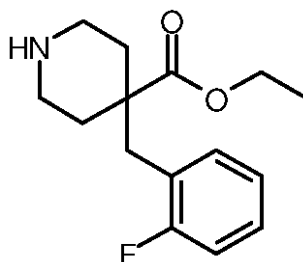
XI) éster etílico del ácido 4-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico

[0113]



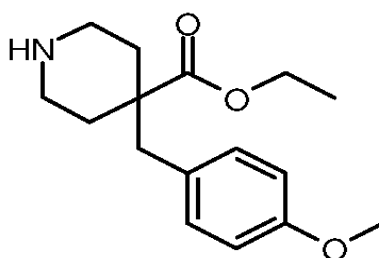
XII) éster etílico del ácido 4-(2-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico

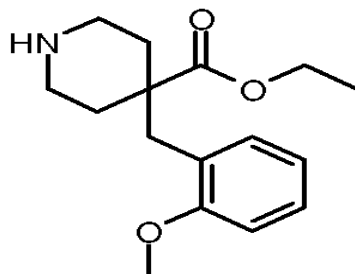
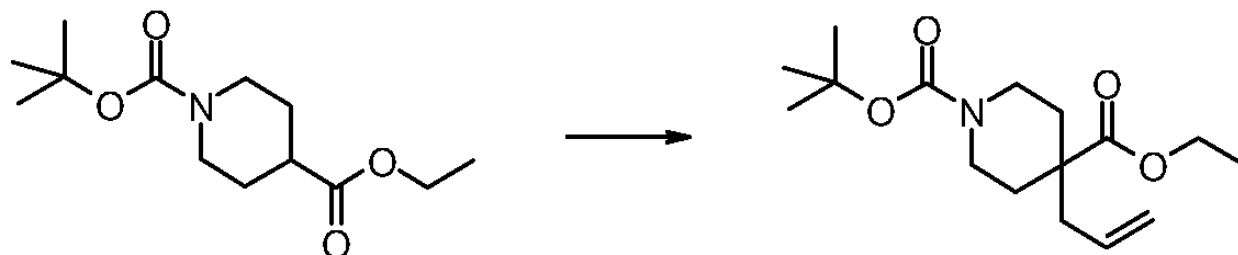
[0114]



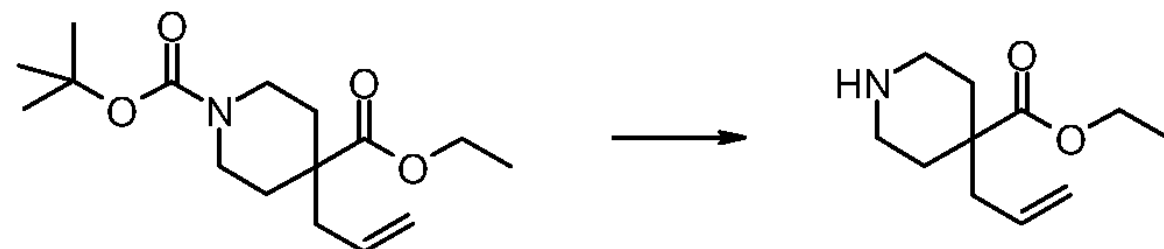
XIII) éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico

[0115]

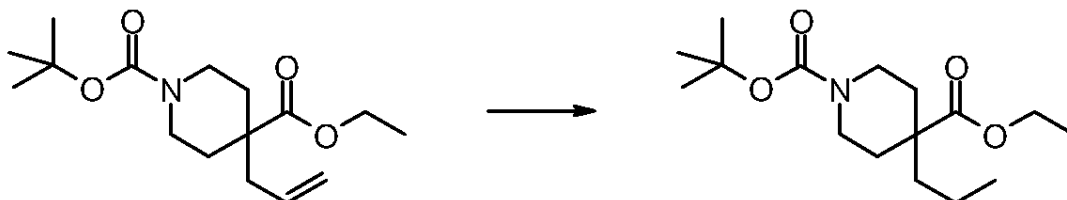


XIV) éster etílico del ácido 4-(2-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico**[0116]****XV) Preparación de éster etílico del ácido 4-alilpiperidin-4-carboxílico****Etapas a)****[0117]**

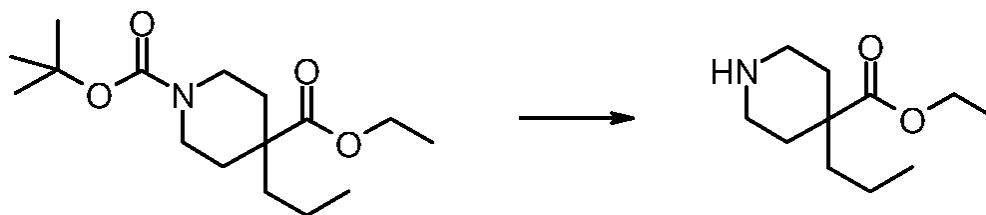
[0118] Se añade n-butil litio (solución al 15% en n-hexano; 24,5 ml, 0,057 mol) a una solución agitada de diisopropilamina (8,38 ml, 0,059 mol) en tetrahidrofurano (140 ml) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. Se introduce una solución de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (8,0 g, 0,0311 mol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -70°C. Se añade hexametil fosforamida (15 ml) y la mezcla de reacción se deja en agitación hasta que la temperatura alcanza -45°C. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta -70°C, se añade bromuro de alilo (13,5 ml, 0,155 mol) y se agita durante 1 hora. Se añade lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) a la mezcla de reacción a -30°C y se agita durante 10 minutos. Se extrae con acetato de etilo (3x60 ml). La capa orgánica combinada se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1x30 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce un líquido viscoso que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, n-hexano:acetato de etilo, 9:1) para proporcionar 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-alil-piperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapas b)**[0119]**

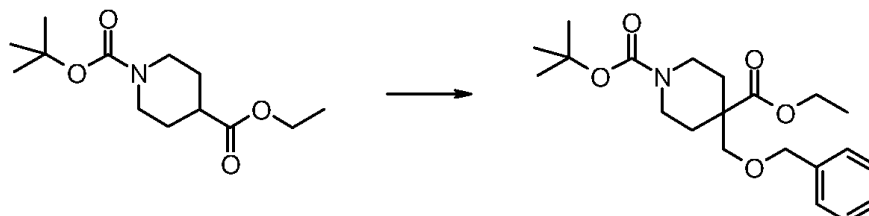
[0120] Se añade una solución de ácido clorhídrico (12 N, 4 ml) en dioxano (6 ml) a 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-alil-piperidin-1,4-dicarboxílico (2 g, 0,006 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8-9. Se concentra de nuevo a presión reducida y el residuo se trata con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio se extrae el disolvente para obtener el éster etílico del ácido 4-alilpiperidin-4-carboxílico.

XVI) Preparación de éster etílico del ácido 4-propilpiperidin-4-carboxílico**Etap a)****[0121]**

[0122] Se añade Pd/C al 5% (0,6 g, 50% en húmedo) a una solución agitada de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-alil-piperidin-1,4-dicarboxílico (2,1 g, 0,007 mol) en etanol (20 ml). Se burbujea gas hidrógeno a través de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celite y se lava con metanol (3x5 ml). El filtrado combinado se concentra a presión reducida para proporcionar 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-propilpiperidin-1,4-dicarboxílico.

Etap a)**[0123]**

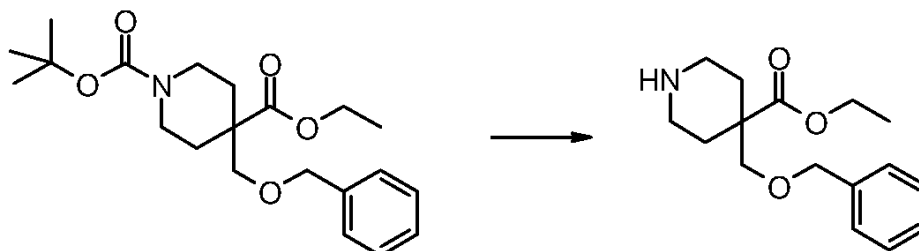
[0124] Se añade una solución de ácido clorhídrico (12 N, 4,2 ml) en dioxano (6,8 ml) a 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-propilpiperidin-1,4-dicarboxílico (2,2 g, 0,0073 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8-9. Se concentra de nuevo a presión reducida y el residuo se trata con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio se extrae el disolvente para obtener el éster etílico del ácido 4-propilpiperidin-4-carboxílico.

XVII) Preparación del éster etílico del ácido 4-benciloximetil-piperidin-4-carboxílico**Etap a)****[0125]**

[0126] Se añade n-butil litio (solución al 15% en n-hexano; 9,5 ml, 0,022 mol) a una solución agitada de diisopropilamina (3,1 ml, 0,022 mol) en tetrahydrofurano (15 ml) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. Se introduce una solución de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (3 g, 0,012 mol) en tetrahydrofurano (10 ml) a -70°C. Se añade hexametil fosforamida (4,8 ml) y la mezcla de reacción se deja en agitación hasta que la temperatura alcanza a -45°C. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta -70°C, se añade bencil clorometil éter (5 ml, 0,035 mol) y se agita durante 1 hora. Se añade lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) a la mezcla de reacción a -30°C y se agita durante 10 minutos. Se extrae con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce un líquido viscoso que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, tolueno:acetato de etilo, 23:2 para proporcionar 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-benciloximetilpiperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapa (b)

[0127]

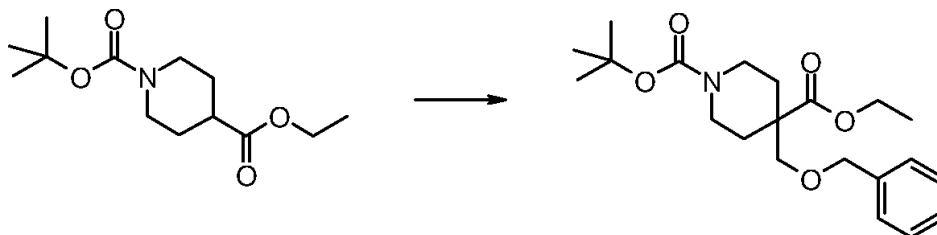


[0128] Se añade una solución de ácido clorhídrico (12 N, 1,5 ml) en dioxano (7,5 ml) a 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-benciloximetilpiperidin-1,4-dicarboxílico (1,9 g, 0,005 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8-9. Se concentra de nuevo bajo presión reducida y el residuo se trata con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio, se extrae el disolvente para obtener éster etílico del ácido 4-benciloximetilpiperidin-4-carboxílico.

XVIII) Preparación de éster etílico del ácido 4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico

Etapa (a)

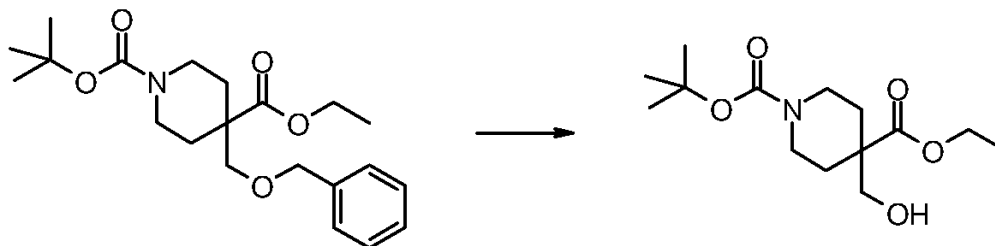
[0129]



[0130] Se añade n-butil litio (solución al 15% en n-hexano; 9,5 ml, 0,022 mol) a una solución agitada de diisopropilamina (3,1 ml, 0,022 mol) en tetrahydrofurano (15 ml) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. Se introduce una solución de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (3 g, 0,012 mol) en tetrahydrofurano (10 ml) a -70°C. Se añade hexametil fosforamida (4,8 ml) y la mezcla de reacción se deja en agitación hasta que la temperatura alcanza -45°C. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta -70°C, se añade bencil clorometil éter (5 ml, 0,035 mol) y se agita durante 1 hora. Se añade lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) a la mezcla de reacción a -30°C y se agita durante 10 minutos. Se extrae con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce un líquido viscoso que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 230-400, tolueno:acetato de etilo, 23:2 para proporcionar 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-benciloximetilpiperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapa (b)

[0131]

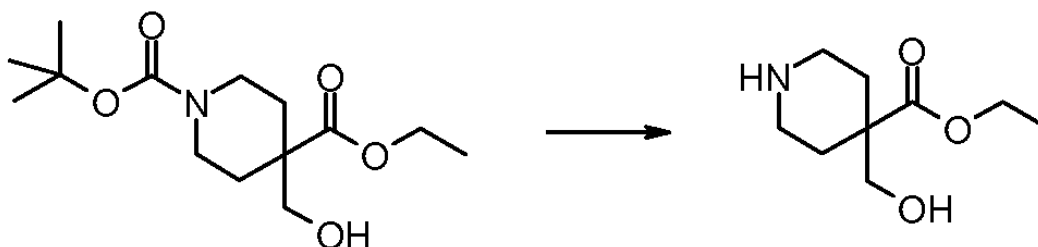


[0132] Se añade Pd/C al 5% (1,85 g, 50% húmedo) a una solución de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-benciloximetilpiperidin-1,4-dicarboxílico (1,85 g, 0,0049 mol) en etanol (20 ml). La mezcla de reacción se agita bajo la presión positiva de gas hidrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de lecho de celite y se lava con una solución de metanol y diclorometano (1:5, 100 ml). El filtrado combinado se

concentra a presión reducida para proporcionar 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-hidroximetilpiperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapas (c)

[0133]

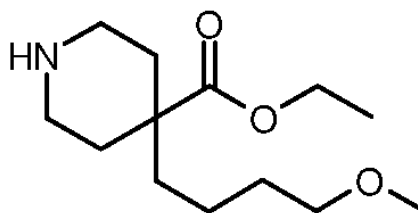


[0134] Se añade una solución de ácido clorhídrico (12N, 2,5 ml) en dioxano (4,5 ml) se añade a 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-hidroximetilpiperidin-1,4-dicarboxílico (1,35 g, 0,0047 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con solución acuosa de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 - 9. Se concentra de nuevo a presión reducida y el residuo se trata con diclorometano. Después de secar sobre sulfato de sodio, se extrae el disolvente para obtener el éster etílico del ácido 4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico.

[0135] Los siguientes intermedios XIX a XXIX se pueden preparar siguiendo el mismo procedimiento que el del intermedio V.

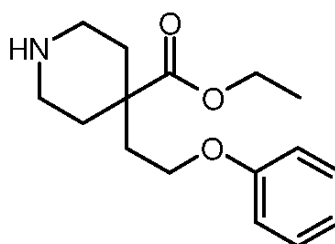
XIX) Éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-butil)-piperidin-4-carboxílico

[0136]



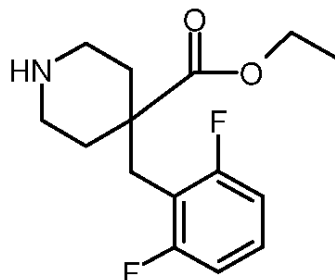
XX) Éster etílico del ácido 4-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico

[0137]



XXI) Éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico

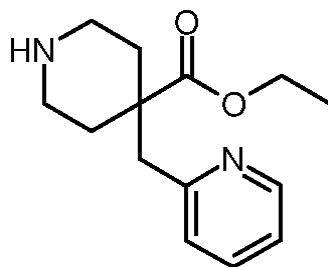
[0138]



XXII) Éster etílico del ácido 4-piridin-2ilmetil-piperidin-4-carboxílico

[0139]

5

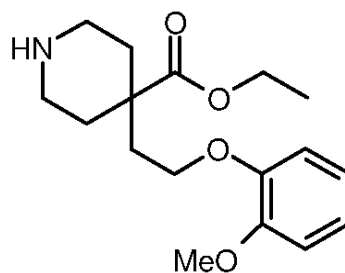


10

XXIII) Éster etílico del ácido 4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidin-4-carboxílico

[0140]

15



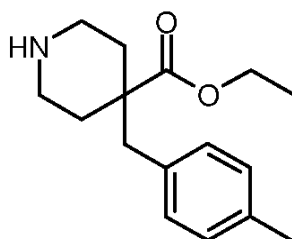
20

25

XXIV) Éster etílico del ácido 4-(4-metil-bencil)-piperidin-4-carboxílico

[0141]

30



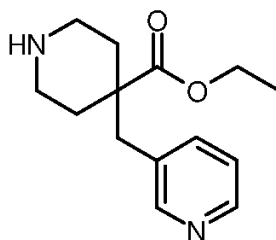
35

40

XXV) Éster etílico del ácido 4-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

[0142]

45



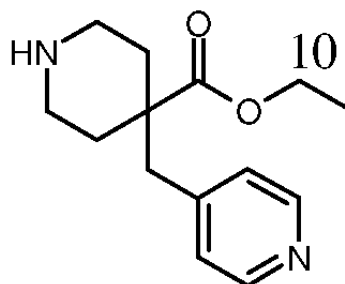
50

XXVI) Éster etílico del ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

55

[0143]

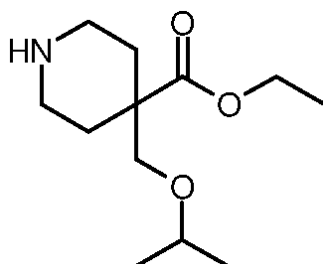
60



65

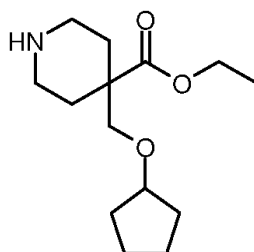
XXVII) Éster etílico del ácido 4-isopropoximetil-piperidin-4-carboxílico

[0144]



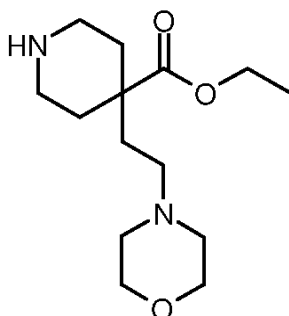
XXVIII) Éster etílico del ácido 4-ciclopentiloximetil-piperidin-4-carboxílico

[0145]



XXIX) Éster etílico del ácido 4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-carboxílico

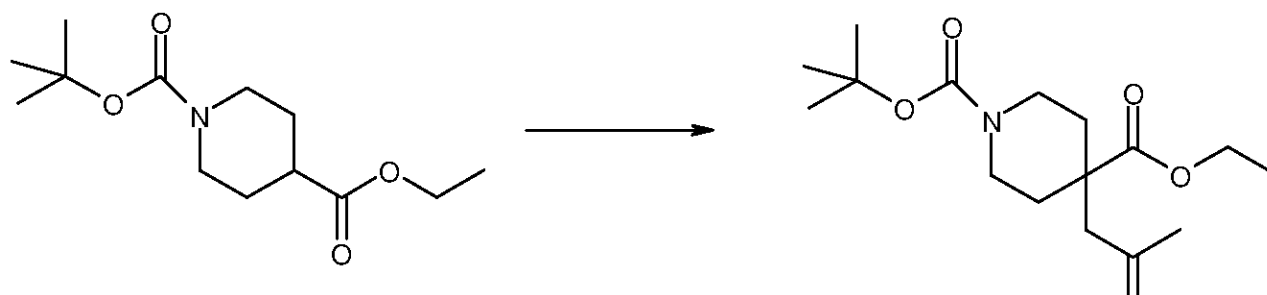
[0146]



XXX) Ácido 4-isobutylpiperidin-4-carboxílico

Etapas (a)

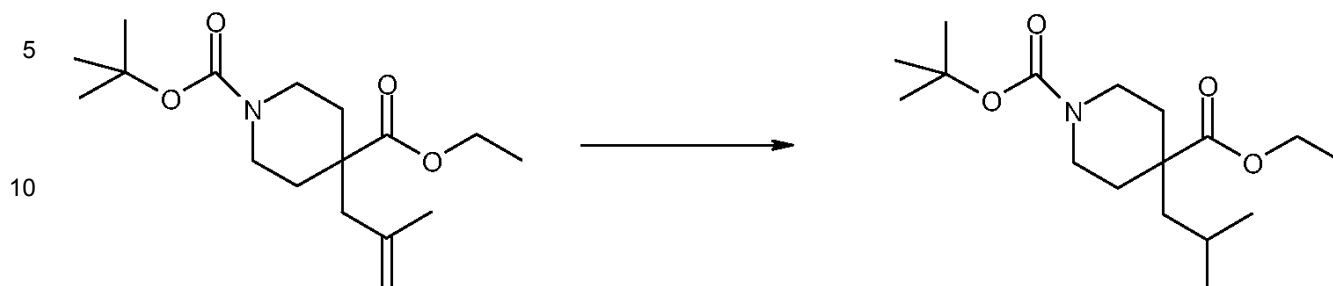
[0147]



[0148] Este compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el del 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido metilpiperidin-1,4-dicarboxílico [etapa (a) del intermedio V].

Etapas (b)

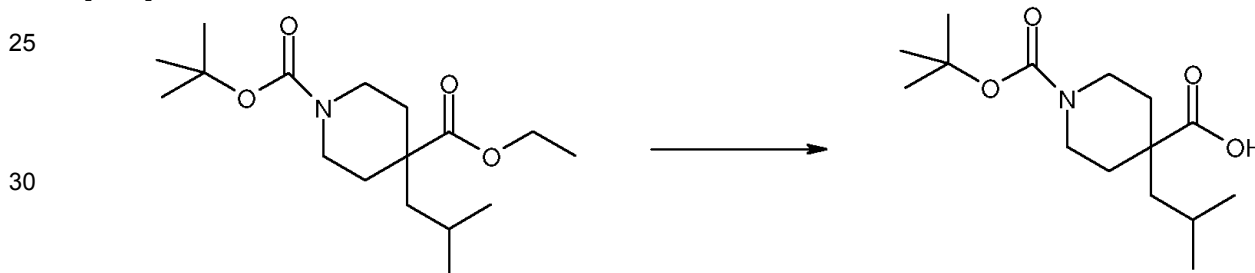
[0149]



15 **[0150]** Se añade Pd/C al 5% (0,3 g, 50% húmedo) a una solución de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-(2-metilalil)piperidin-1,4-dicarboxílico (1,0 g, 0,0032 mol) en etanol (20 ml). La mezcla de reacción se agita bajo la presión positiva de gas hidrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de lecho de celite y se lava con etanol (15 ml). El filtrado combinado se concentra a presión reducida para proporcionar 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-isobutylpiperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapa (c)

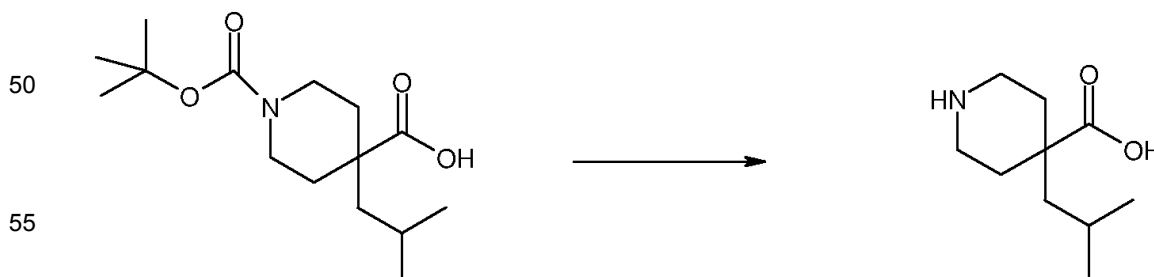
[0151]



35 **[0152]** Se añade una solución de hidróxido de potasio (ensayo del 85%, 2,69 g, 0,041 mol) e hidróxido de sodio (1,94 g, 0,048 mol) en agua desmineralizada (8 ml) a una solución de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-isobutylpiperidin-1,4-dicarboxílico (0,95 g, 0,003 mol) en etanol (15 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 48 horas. Se enfría hasta temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y a continuación se trata con agua desmineralizada (10 ml). El pH se ajusta a ~ 3-4 utilizando HCl 2N (10 ml) y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente produce un residuo en bruto que se purifica mediante cromatografía en columna (malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 1:3) para producir éster mono-terc-butílico de ácido 4-isobutylpiperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapa (d)

[0153]

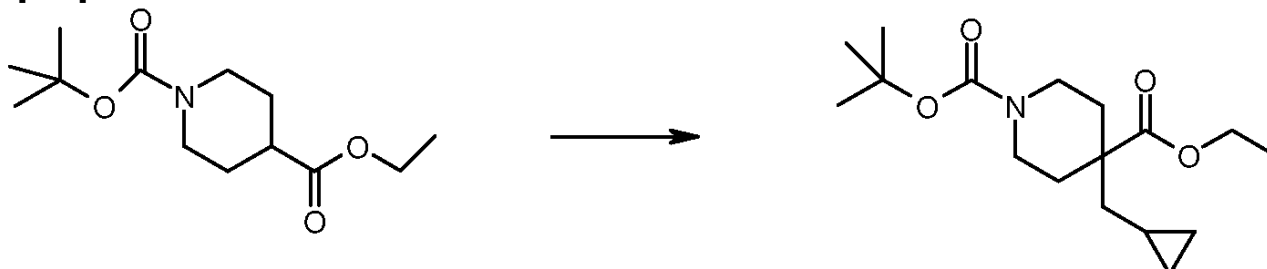


60 **[0154]** Se añade una solución de ácido clorhídrico (12 N, 1,2 ml) en 1,4-dioxano (2,4 ml) a éster mono-terc-butílico de ácido 4-isobutylpiperidin-1,4-dicarboxílico (0,7 g, 0,0025 mol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se trata con una solución saturada de bicarbonato de sodio (0,5 ml) para ajustar el pH a ~ 7. Se concentra de nuevo a presión reducida para obtener el ácido 4-isobutylpiperidin-4-carboxílico en bruto.

65 **XXXI) Ácido 4-ciclopropilmetil-piperidin-4-carboxílico**

Etapa (a)

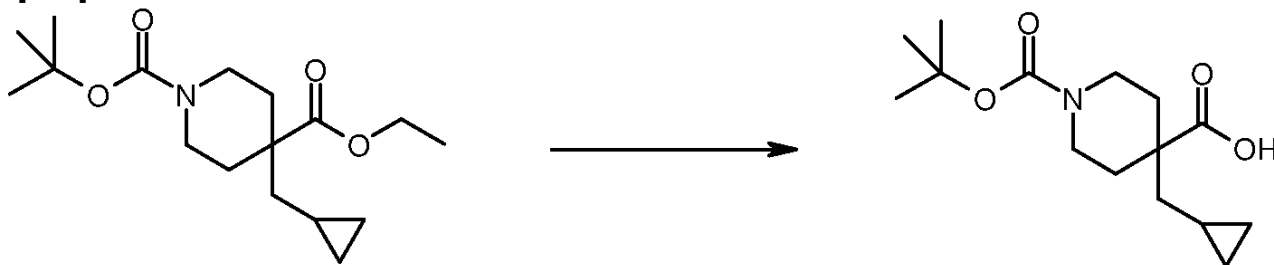
[0155]



[0156] Este compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el del 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido metilpiperidin-1,4-dicarboxílico [etapa (a) del intermedio V].

Etapa (b)

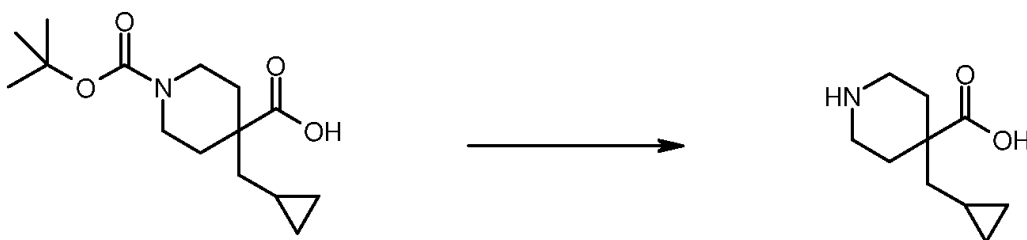
[0157]



[0158] Se añaden polvo de hidróxido de potasio (ensayo del 85%, 2,16 g, 0,0327 mol) y éter 18-corona-6 (350 g) a una solución de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-ciclopropilmetilpiperidin-1,4-dicarboxílico (1,2 g, 0,0039 mol) en tolueno anhidro (15 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos. A continuación, se trata con agua desmineralizada (15 ml) a temperatura ambiente y el pH se ajusta a ~ 3-4 utilizando HCl 2N (20 ml). La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 15 ml) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente produce éster mono-terc-butilico de ácido 4-ciclopropilmetilpiperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapa (c)

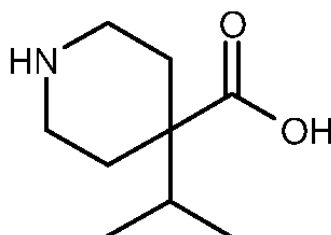
[0159]



[0160] Este intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el del 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-isobutilpiperidin-4-carboxílico [etapa (d) del intermedio XXX].

XXXII) Ácido 4-isopropil-piperidin-4-carboxílico

[0161]

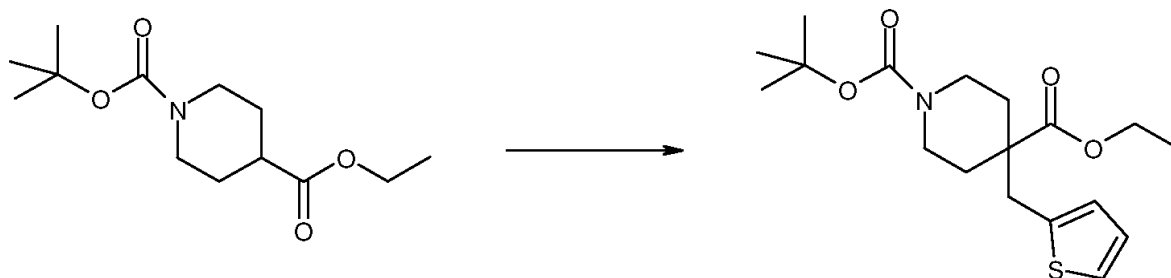


[0162] Este intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el del ácido 4-ciclopropilmetil-piperidin-4-carboxílico (XXXI).

XXXIII) Éster etílico del ácido 4-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico

Etapa (a)

[0163]

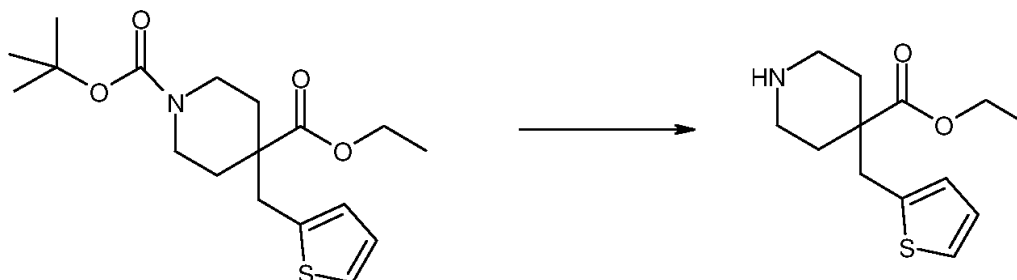


[0164] Se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (6,2 ml, 0,0797 mol) a una solución de tiofen-2-metanol (7,0 g, 0,0613 mol) y trietilamina (12,8 ml, 0,0920 mol) en diclorometano (70 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade agua desmineralizada (25 ml) a la mezcla de reacción y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con diclorometano (1 x 25 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La extracción del disolvente a presión reducida produce éster tiofen-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico.

[0165] Se añade n-butil litio (solución al 15% en n-hexano; 10 ml, 0,023 mol) a una solución agitada de diisopropil amina (3,5 ml, 0,025 mol) en tetrahydrofurano (25 ml) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. Se introduce una solución de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (3 g, 0,012 mol) en tetrahydrofurano (10 ml) a -70°C. Se añade hexametil fosforamida (4,8 ml) y la mezcla de reacción se deja en agitación hasta que la temperatura alcanza -45°C. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta -70°C, se añade éster tiofen-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (5,8 g, 0,030 mol) en tetrahydrofurano (10 ml) y se agita durante 45 minutos. Se añade lentamente agua desmineralizada (15 ml) a la mezcla de reacción a 0°C y se agita durante 10 minutos. Se extrae con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce residuo en bruto que se purifica por cromatografía en columna (malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano, 15:85) para proporcionar 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-tiofen-2-ilmetilpiperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapa b)

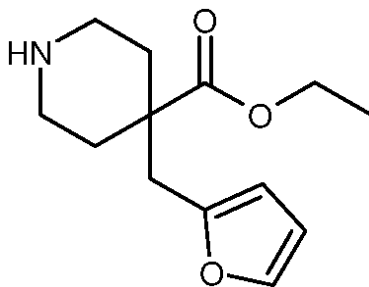
[0166]



[0167] Este intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el del éster etílico del ácido 4-metilpiperidin-4-carboxílico (etapa (b) del intermedio V).

XXXIV) Éster etílico del ácido 4-furan-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico

[0168]

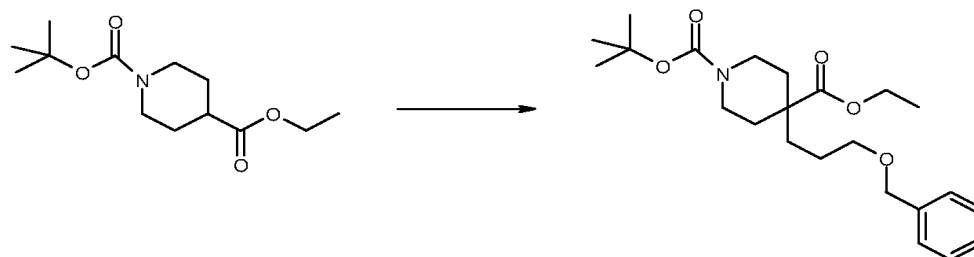


[0169] Este intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el del éster etílico del ácido 4-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico (XXXIII).

XXXV) Éster etílico del ácido 4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperidin-4-carboxílico

Etapla (a)

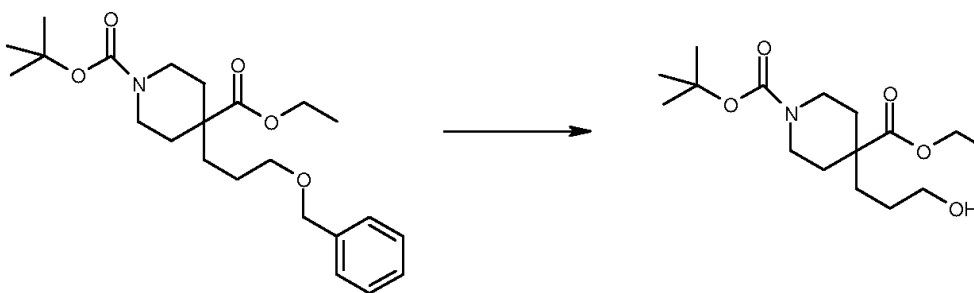
[0170]



[0171] Este compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el del 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-benciloximetilpiperidin-1,4-dicarboxílico [etapla (a) del intermedio (XVIII)].

Etapla (b)

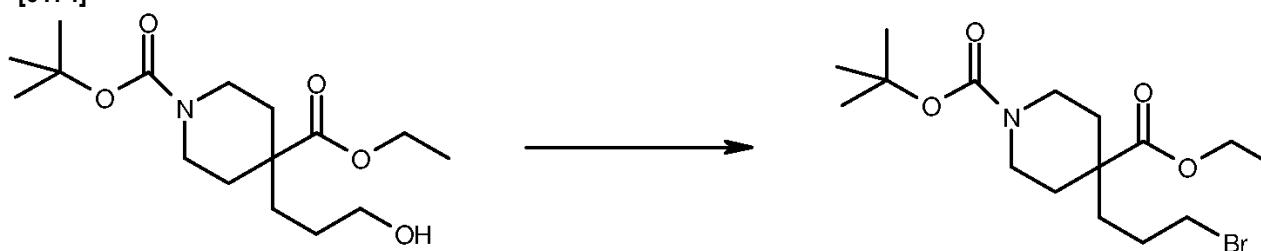
[0172]



[0173] Este compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el del 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-hidroximetilpiperidin-1,4-dicarboxílico [etapla (b) del intermedio (XVIII)].

Etapla (c)

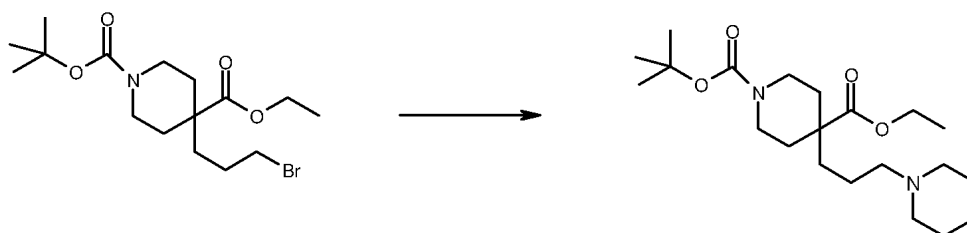
[0174]



[0175] Se añade tetrabromuro de carbono (1,6 g, 0,048 mol) a una solución agitada de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-hidroximetilpiperidin-1,4-dicarboxílico (1,27 g, 0,0040 mol) y trifenil fosfina (1,6 g, 0,0060 mol) en diclorometano (15 ml) a una temperatura de 0-5°C. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La extracción del disolvente produce un residuo en bruto que se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, acetato de etilo:n-hexano 3:7) para producir 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-(3-bromopropil)piperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapa (d)

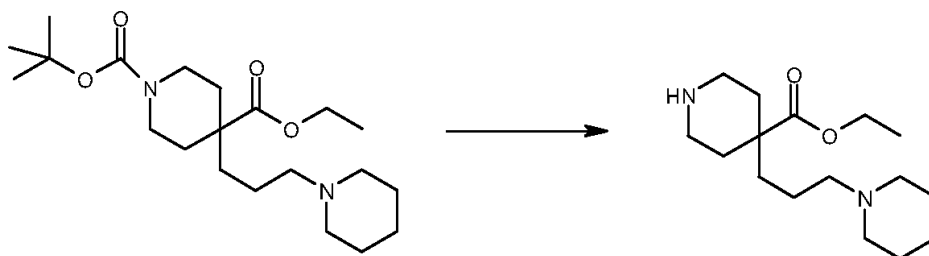
[0176]



[0177] Se añade piperidina (0,13 ml, 0,00132 mol) a una solución de 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-(3-bromopropil)piperidin-1,4-dicarboxílico (0,1 g, 0,00026 mol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se calienta a 60-65°C durante 3 horas. A continuación, se enfría hasta temperatura ambiente, se trata con agua desmineralizada (12 ml) y se extrae con acetato de etilo (2x20 ml). El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida para obtener un residuo en bruto que se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, metanol:diclorometano 1:9) para producir 4-etil éster y 1-terc-butil éster del ácido 4-(3-piperidin-1-il-propil)piperidin-1,4-dicarboxílico.

Etapa (e)

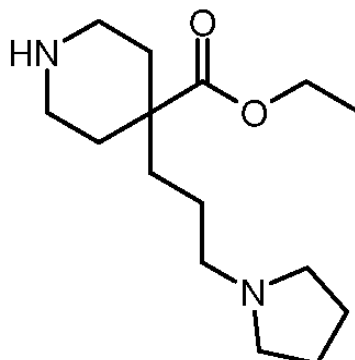
[0178]



[0179] Este intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el del éster etílico del ácido 4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico [etapa (c) del intermedio (XVIII)].

XXXVI) Éster etílico del ácido 4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperidin-4-carboxílico

[0180]



[0181] Este intermedio se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el del éster etílico del ácido 4-(3-piperidin-1-il-propil)piperidin-4-carboxílico (XXXV).

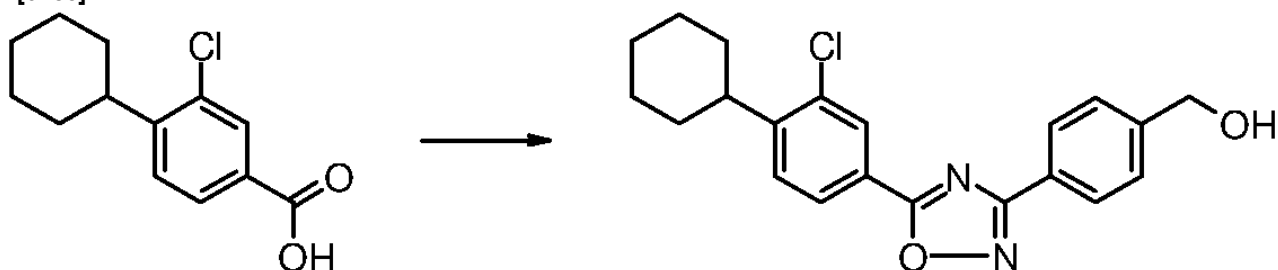
PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCION

[0182] El procedimiento para la preparación de algunos de los compuestos representativos de la presente invención se menciona en el presente documento a continuación. Dichas descripciones son simplemente para fines ilustrativos y no deben ser considerados como limitativos de la invención.

Ejemplo 1: Ácido 1-{4-[5-(4-ciclohexilfenil-3-cloro)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico ácido

Etapas (a)

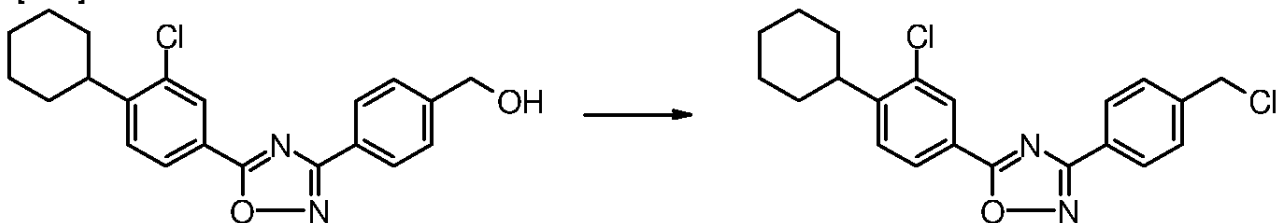
[0183]



[0184] Se añade N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,615 g, 0,003 mol) a una solución de ácido 3-cloro-4-ciclohexil benzoico (0,475 g, 0,002 mol), N-hidroxi-4-hidroxiimetilbenzamida (0,45 g, 0,003 mol) y monohidrato de N-hidroxibenzotriazol (0,457 g, 0,003 mol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se agita a 130-135°C durante 2 horas. A continuación, se enfría hasta 0-5°C, se filtra y se lava con diclorometano (2x20 ml). El filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se trata con agua desmineralizada (20 ml). Se extrae con acetato de etilo (3x15 ml) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400, acetato de etilo:tolueno, 15:85) para proporcionar {4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il] fenil} metanol.

Etapas (b)

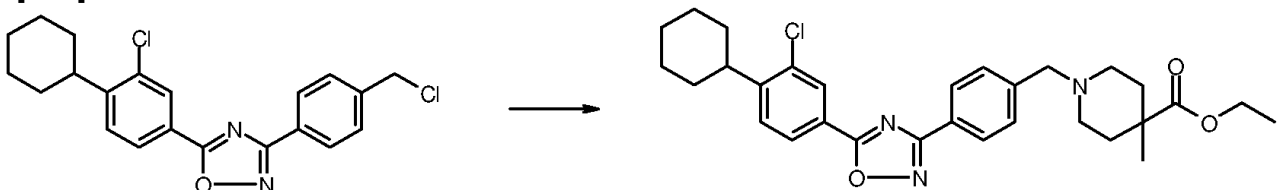
[0185]



[0186] Se añaden cloruro de tionilo (0,27 ml, 0,0037 mol) y N,N-dimetilformamida (0,1 ml) a una solución agitada de {4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il] fenil}metanol (0,45 g, 0,0012 mol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a 40-45°C y se agita a esta temperatura durante 1 hora. A continuación, se enfría hasta una temperatura de 0-5°C, se trata con agua desmineralizada (3 ml) y se neutraliza con una solución de hidróxido de sodio 4N a 0-5°C para ajustar el pH 8-9. Finalmente, se extrae con diclorometano (2x10 ml) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce 5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-3-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol.

Etapas (c)

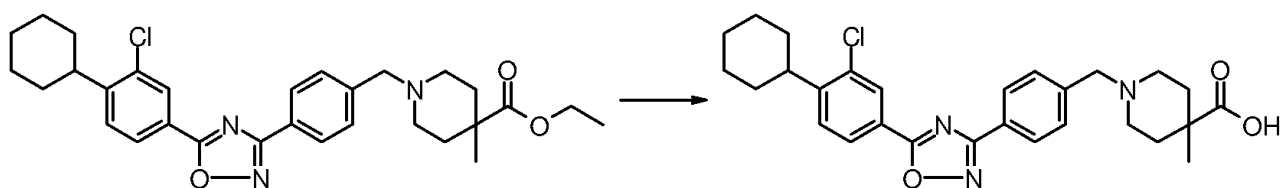
[0187]



[0188] Se añaden carbonato de potasio (0,16 g, 0,0012 mol) y éster etílico del ácido 4-metilpiperidin-4-carboxílico (0,21 g, 0,0012 mol) a una solución de 5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-3-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol (0,3 g, 0,00077 mol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). La mezcla de reacción se calienta a 65-70°C durante 2 horas. La extracción del disolvente produce un residuo en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, acetato de etilo:tolueno, 1:4) para proporcionar éster etílico del ácido 4-metil-1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]bencil}piperidin-4-carboxilato.

Etapa (d)

[0189]

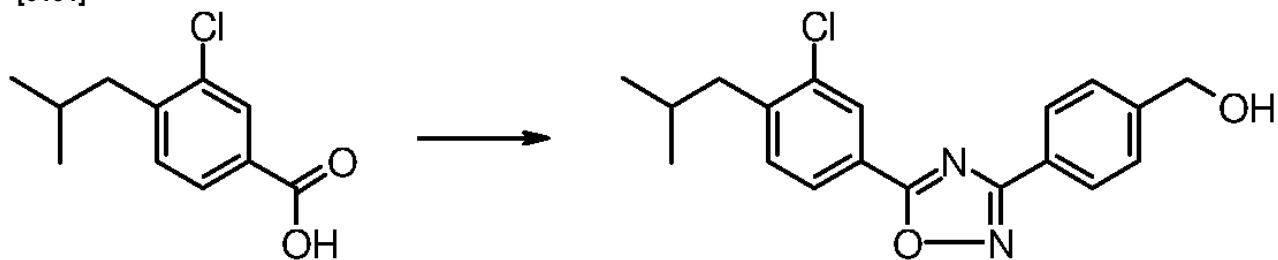


[0190] Se añade una solución de hidróxido de sodio (0,1 g, 0,0023 mol) e hidróxido de potasio (ensayo de 85%, 0,13 g, 0,0020 mol) en agua desmineralizada (2 ml) a una solución de éster etílico del ácido 4-metil-1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}piperidin-4-carboxilato (0,3 g, 0,00057 mol) en tetrahidrofurano y etanol (14 ml, 1:1). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (80°C) durante 2 horas. A continuación, se concentra bajo presión reducida para proporcionar un residuo en bruto que se disuelve en agua desmineralizada (10 ml) y se acidifica hasta pH ~ 4-5 con solución acuosa de ácido acético al 20%. El sólido resultante se filtra, se seca y se lava con acetona (2x10 ml). El sólido se seca bajo vacío para obtener el ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico.

Ejemplo 2: Sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-isobutilfenil-3-cloro)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico

Etapa (a)

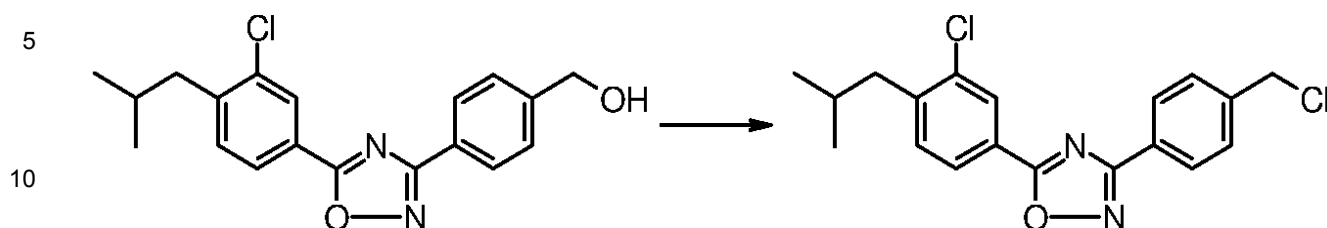
[0191]



[0192] Se añade *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (1,07 g, 0,0052 mol) a una solución de ácido 3-cloro-4-isobutilbenzoico (0,74 g, 0,0035 mol), *N*-hidroxi-4-hidroximetilbenzamidina (0,867g, 0,0052 mol) y monohidrato de *N*-hidroxibenzotriazol (0,798 g, 0,0052 mol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). La mezcla de reacción se calienta a 120-125°C durante 2 horas. A continuación, se enfría hasta 0-5°C, se filtra y se lava con diclorometano (2x20 ml). El filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se trata con agua desmineralizada (20 ml). Se extrae con acetato de etilo (2x30 ml) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce un residuo crudo que se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400, acetato de etilo:tolueno, 15:85) para proporcionar {4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}metanol.

Etapa (b)

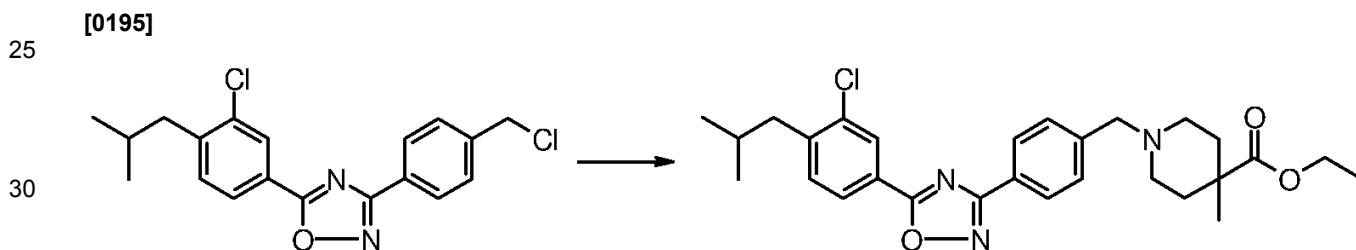
[0193]



15 **[0194]** Se añaden cloruro de tionilo (3,1 ml, 0,043 mol) y *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml) a una solución agitada de {4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}metanol (4,9 g, 0,0143 mol) en diclorometano (30 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a 40-45°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, se enfría hasta una temperatura de 0-5°C, se trata con agua desmineralizada (3 ml) y se neutraliza con sosa cáustica para ajustar el pH a 8-9. Finalmente se extrae con diclorometano (2x20 ml) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce 5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-3-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol.

20

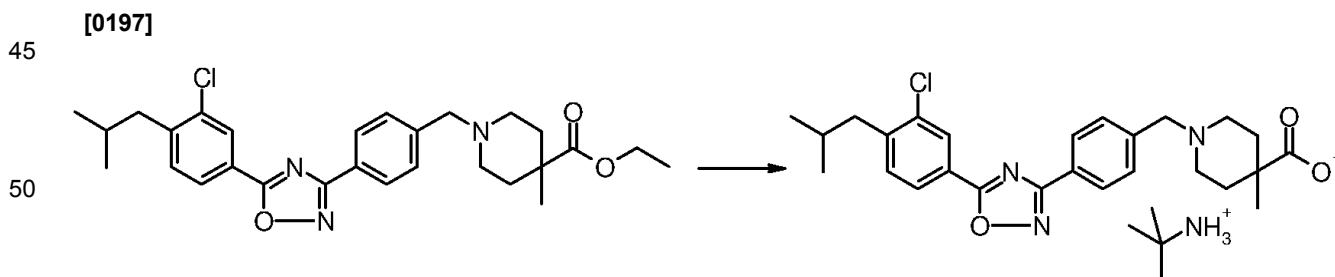
Etapa (c)



35 **[0196]** Se añaden carbonato de potasio (0,29 g, 0,0021 mol) y éster etílico del ácido 4-metilpiperidin-4-carboxílico (0,36 g, 0,0021 mol) a una solución de 5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-3-(4-clorometilfenil)-[1,2,4]oxadiazol (0,5 g, 0,0014 mol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se calienta a 65-70°C durante 2 horas. La extracción del disolvente produce un residuo en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, tolueno:acetato de etilo 4:1) para proporcionar el éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico.

40

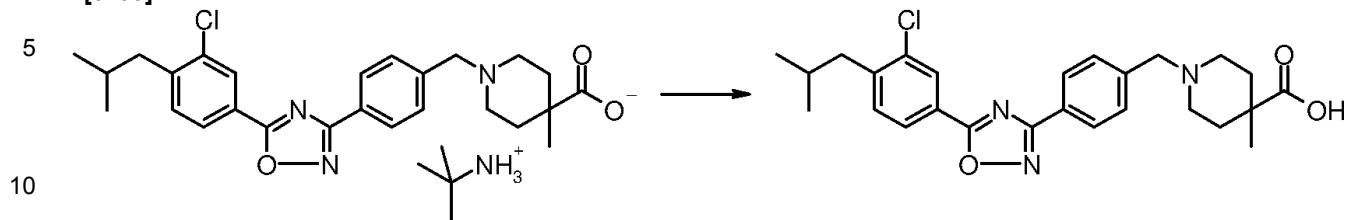
Etapa (d)



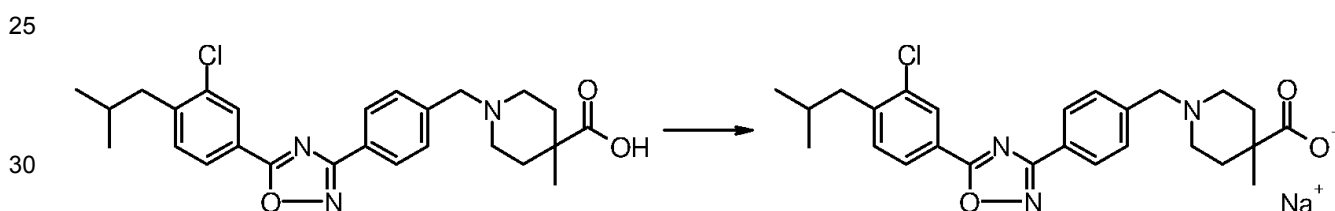
55 **[0198]** Se añade una solución de hidróxido de sodio (0,22 g, 0,0055 mol) e hidróxido de potasio (ensayo del 85%, 0,3 g, 0,0046 mol) en agua desmineralizada (1 ml) a una solución de éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico (0,67 g, 0,0014 mol) en (14 ml) en una mezcla de tetrahidrofurano y etanol (1:1). La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 80°C durante 4 horas. A continuación, se concentra bajo presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se trata con agua desmineralizada (20 ml) y se acidifica a pH ~ 4-5 con solución acuosa al 20% de ácido acético (10 ml). El sólido resultante se filtra, se seca y se lavó con agua desmineralizada (1x20 ml) y acetona (2x5 ml), respectivamente. El sólido resultante se trata con una solución de metanol, diclorometano y *t*-butilamina (2:7,5:0,5, 20 ml) y se concentra bajo presión reducida. La masa sólida se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, metanol: diclorometano:*t*-butilamina, 1:8,9:0,1) para obtener la sal de *t*-butil amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico.

60

65

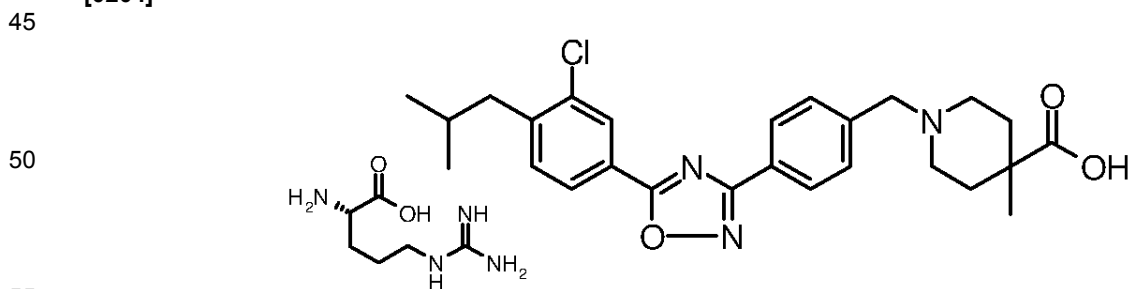
Ejemplo 3: Ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico**[0199]**

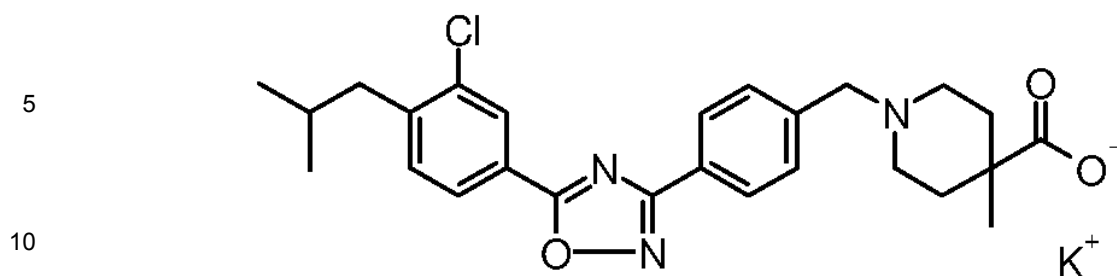
[0200] Se añade una solución acuosa de ácido acético al 20% (1 ml) a una suspensión de sal de t-butil amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il] bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico (0,2 g, 0,00035 mol) en agua desmineralizada (10 ml) para ajustar el pH de la solución a 4 - 5. La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtra y se lava con agua desmineralizada (2x5 ml) y acetona (1x5 ml). Finalmente se seca para obtener ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico como ácido libre.

Ejemplo 4: Sal sódica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico**[0201]**

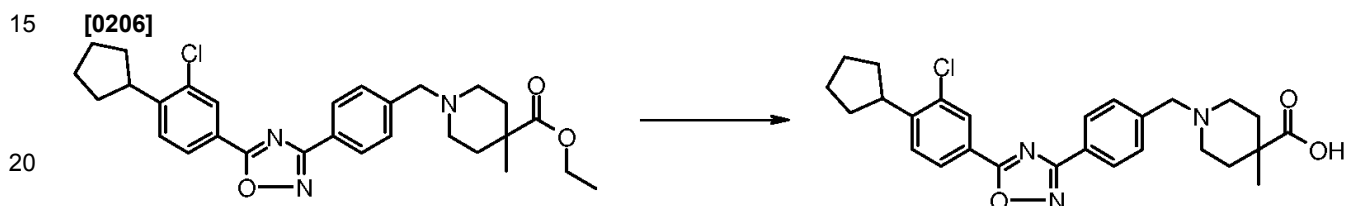
[0202] Se añade una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,006 g, 0,00015 mol) a una suspensión de ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico (0,065 g, 0,00014 mol) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentra bajo presión reducida para obtener la sal de sodio del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico.

[0203] Los ejemplos 5 y 6 se pueden preparar en la forma mencionada para la sal de sodio (Ejemplo 4).

Ejemplo 5: Sal de arginina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico**[0204]****Ejemplo 6: Sal de potasio del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico****[0205]**

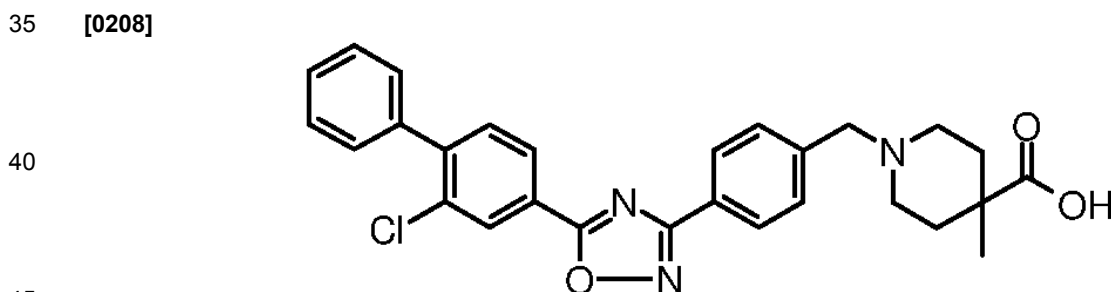


Ejemplo 7: Ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico



[0207] Se añade una solución de hidróxido de sodio (0,13 g, 0,0033 mol) e hidróxido de potasio (ensayo de 85%, 0,22 g, 0,0033 mol) en agua desmineralizada (5 ml) a una solución de éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico (0,43 g, 0,0008 mol) en una mezcla de tetrahidrofurano y etanol (1:1), 10 ml. La mezcla de reacción se calienta a 80°C de temperatura durante 3 horas. A continuación se concentra bajo presión reducida para proporcionar un residuo en bruto que se trata con agua desmineralizada (20 ml) y se acidifica hasta pH ~ 4-5 con solución acuosa al 20% de ácido acético (10 ml). El sólido resultante se filtra, se seca y se lava con agua desmineralizada (1x20 ml) y acetona (2x5 ml), respectivamente. Finalmente, se seca bajo presión reducida para obtener el ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico.

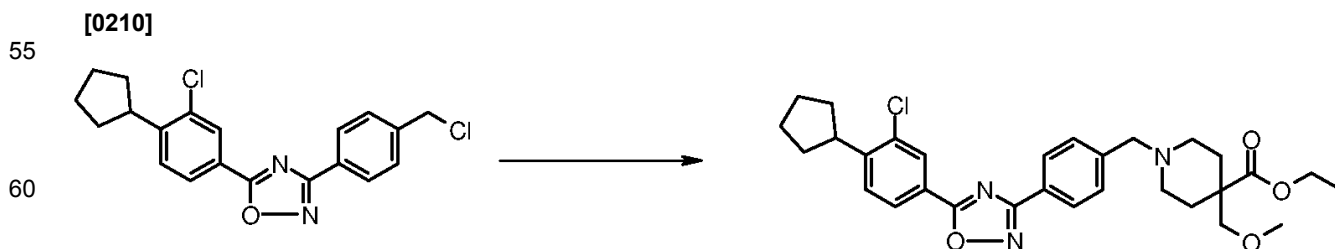
Ejemplo 8: Ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico



[0209] El ejemplo 8 se puede preparar de la manera mencionada anteriormente para el Ejemplo 7.

Ejemplo 9: sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico

Etapas (a)

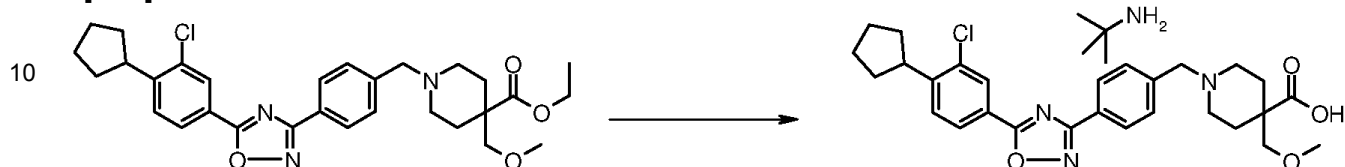


[0211] Se añaden carbonato de potasio (0,28 g, 0,002 mol) y éster etílico del ácido 4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico (0,4 g, 0,002 mol) a una solución de 5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-3-(4-clorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol (0,5 g, 0,0013 mol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). La mezcla de reacción se calienta a 65-70°C durante 2 horas. La

extracción del disolvente produce un residuo en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, tolueno:acetato de etilo 4:1) para proporcionar éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico.

5 Etapa (b)

[0212]



[0213] Se añaden polvo de hidróxido de potasio (ensayo de 85%, 0,32 g, 0,0049 mol) y 18-corona-6-éter (0,01 g) a una solución de éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico (0,3 g, 0,00056 mol) en tolueno anhidro (15 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. A continuación, se concentra bajo presión reducida y el residuo se acidifica hasta pH ~ 4-5 con solución acuosa al 20% de ácido acético (10 ml). El sólido precipitado se filtra, se seca y se lava con agua desmineralizada (2x10 ml) y acetona (2x5 ml). Se disuelve masa sólida en una solución de metanol:diclorometano:t-butilamina (1:8,9:0,1; 5 ml) y se concentra bajo presión reducida para obtener residuo en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, metanol:diclorometano:t-butilamina, 1:8,9:0,1) para proporcionar el ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico.

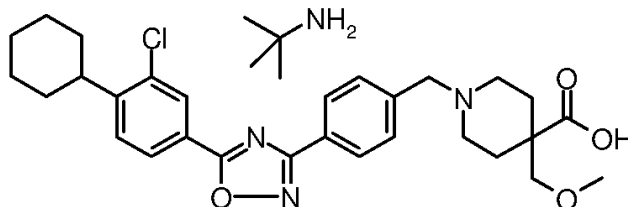
[0214] Los ejemplos 10 a 28 se pueden preparar de manera similar a la mencionada en el Ejemplo 9.

Ejemplo 10: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico.

[0215]

35

40



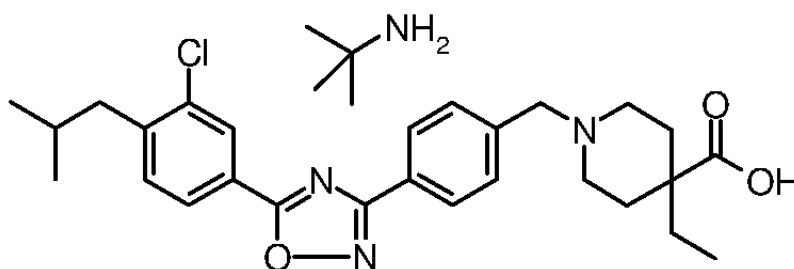
45

Ejemplo 11: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-etilpiperidin-4-carboxílico.

[0216]

55

60



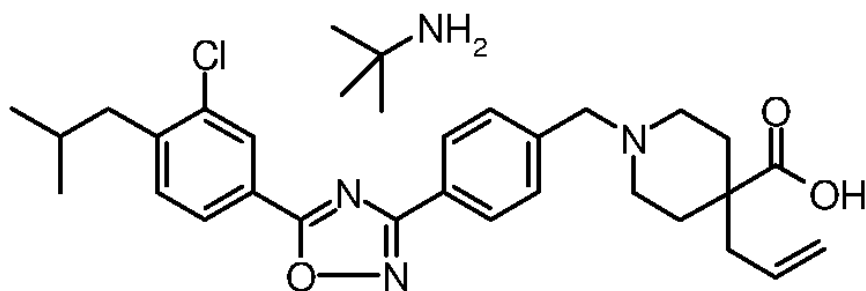
Ejemplo 12: Sal de t-butilamina del ácido 4-alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-piperidin-4-carboxílico.

65

[0217]

5

10

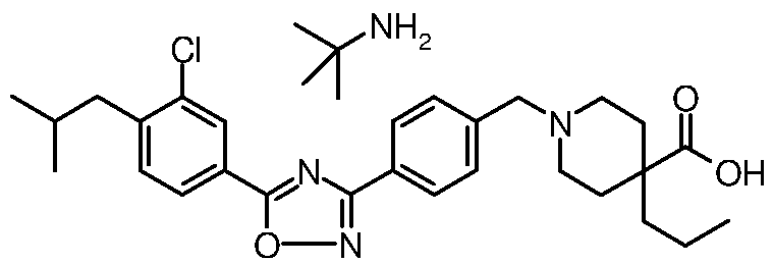


Ejemplo 13: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-propilpiperidin-4-carboxílico.

[0218]

20

25



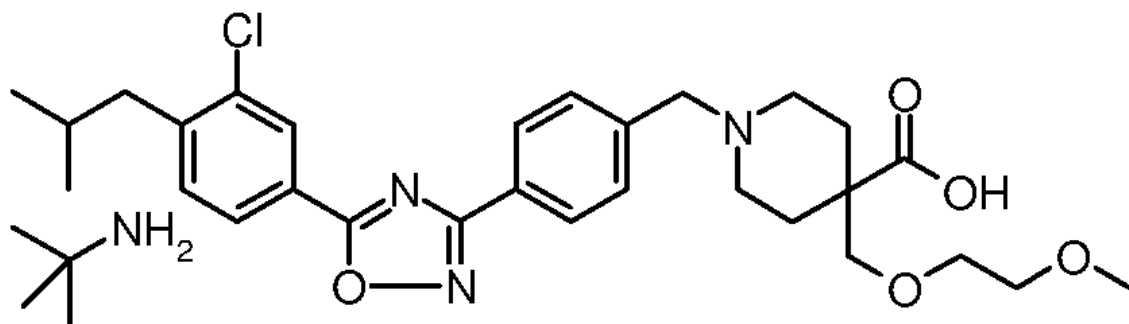
Ejemplo 14: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico.

[0219]

35

40

45

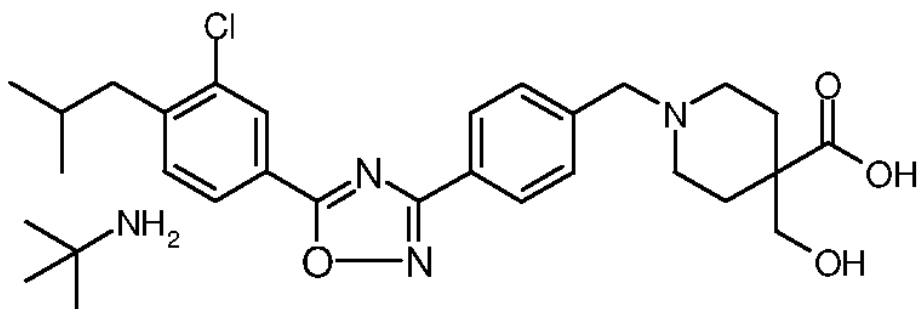


Ejemplo 15: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico.

[0220]

55

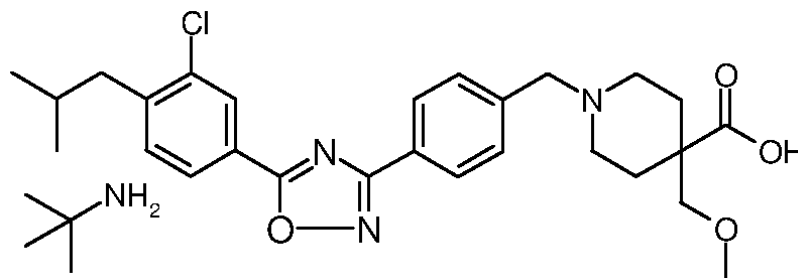
60



65

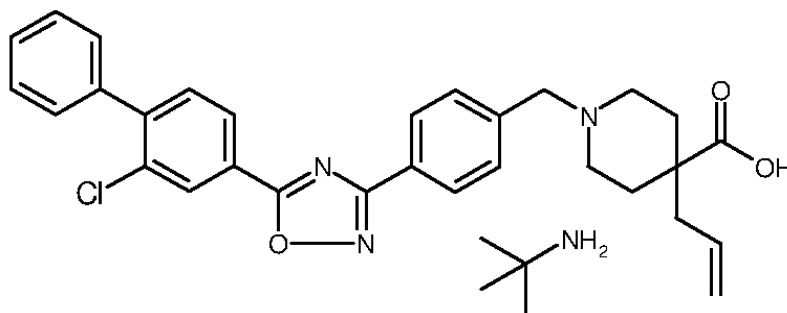
Ejemplo 16: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico.

[0221]



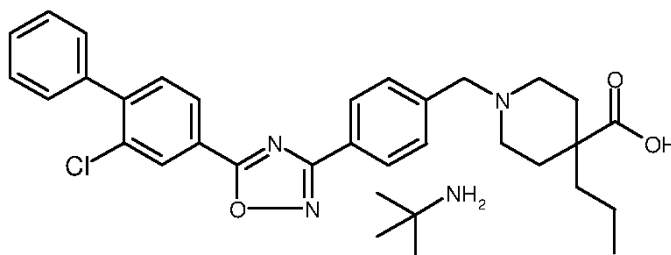
Ejemplo 17: Sal de t-butilamina del ácido 4-ali-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-piperidin-4-carboxílico.

[0222]



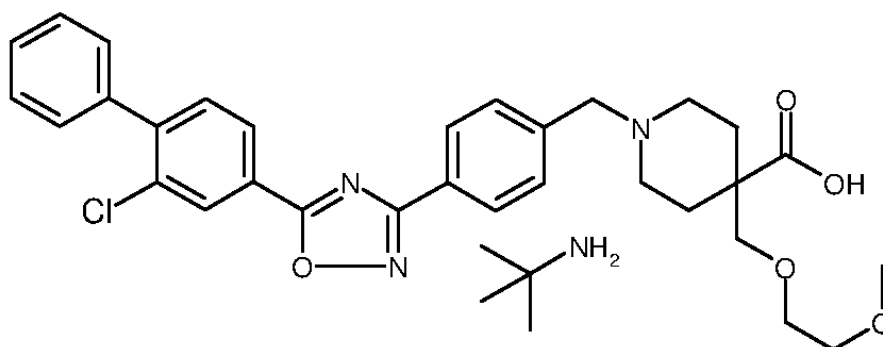
Ejemplo 18: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-propilpiperidin-4-carboxílico.

[0223]



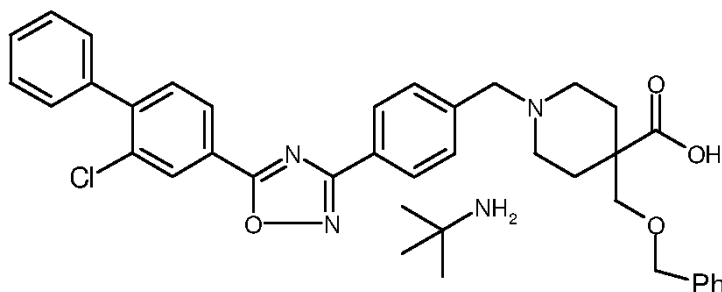
Ejemplo 19: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico.

[0224]



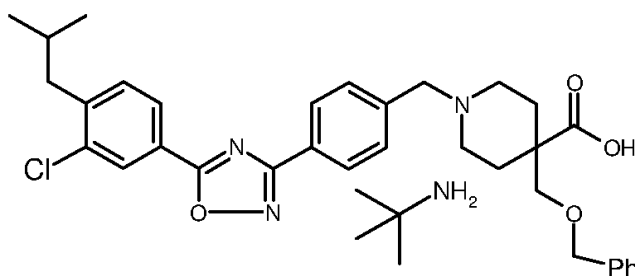
Ejemplo 20: Sal de t-butilamina del ácido 4-benciloximetil-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-piperidin-4-carboxílico.

[0225]



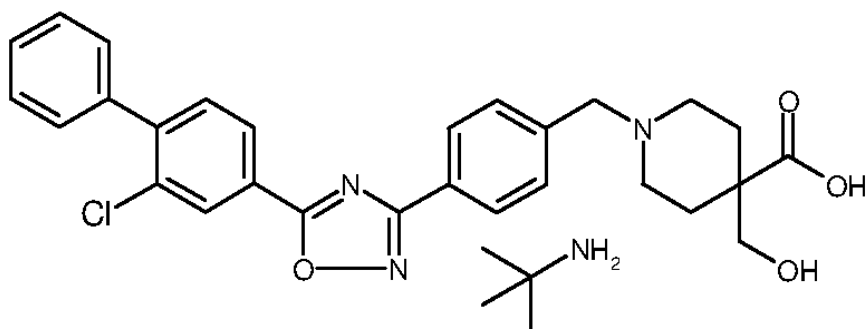
Ejemplo 21: Sal de t-butilamina del ácido 4-benciloximetil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-piperidin-4-carboxílico.

[0226]



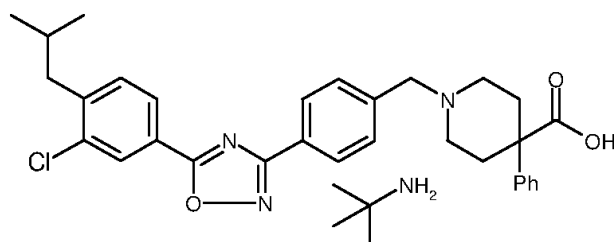
Ejemplo 22: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico.

[0227]



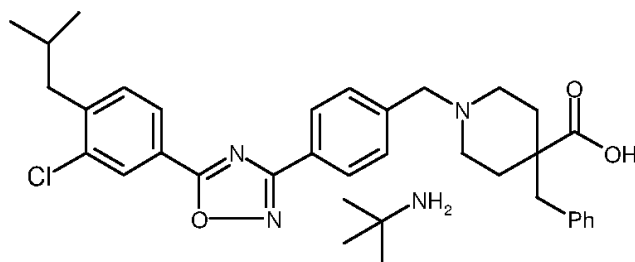
Ejemplo 23: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-fenilpiperidin-4-carboxílico.

[0228]



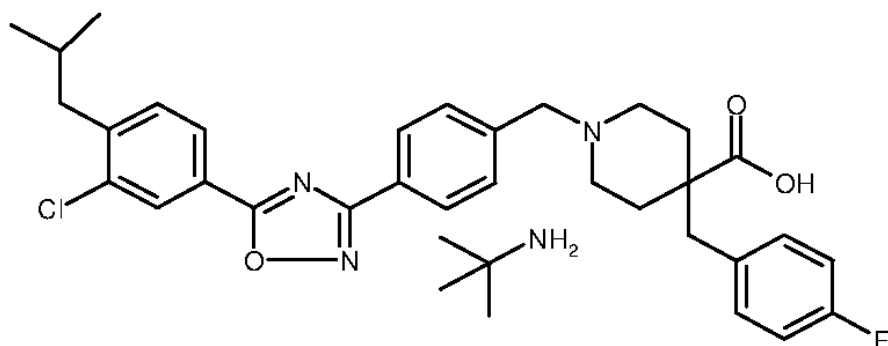
Ejemplo 24: Sal de t-butilamina del ácido 4-bencil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}piperidin-4-carboxílico.

[0229]



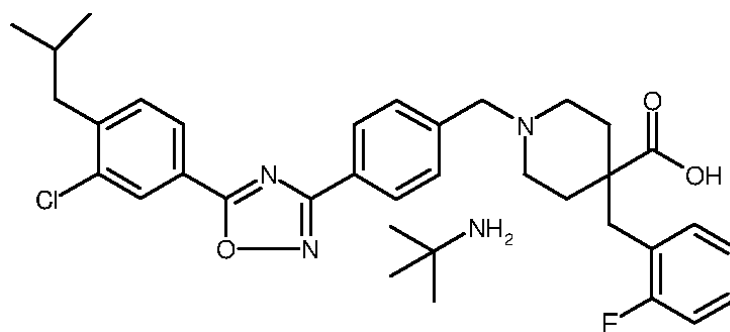
Ejemplo 25: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico.

[0230]



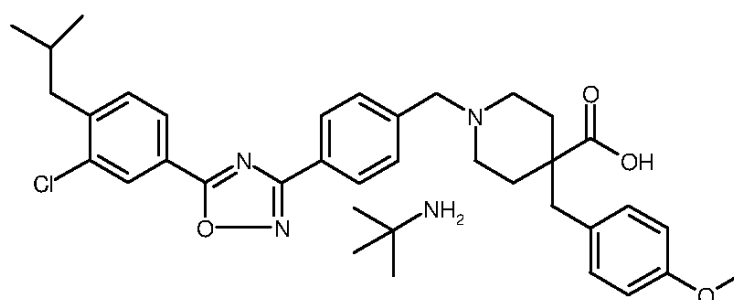
Ejemplo 26: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico.

[0231]



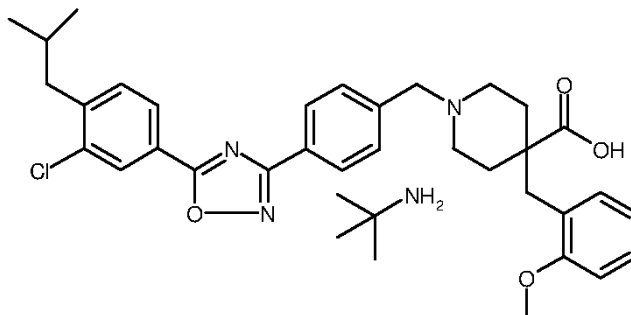
Ejemplo 27: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico.

[0232]

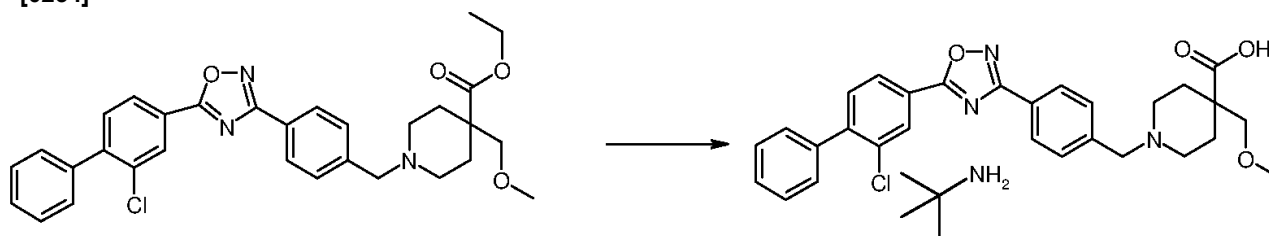


Ejemplo 28: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico.

[0233]

**Ejemplo 29: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico.**

[0234]

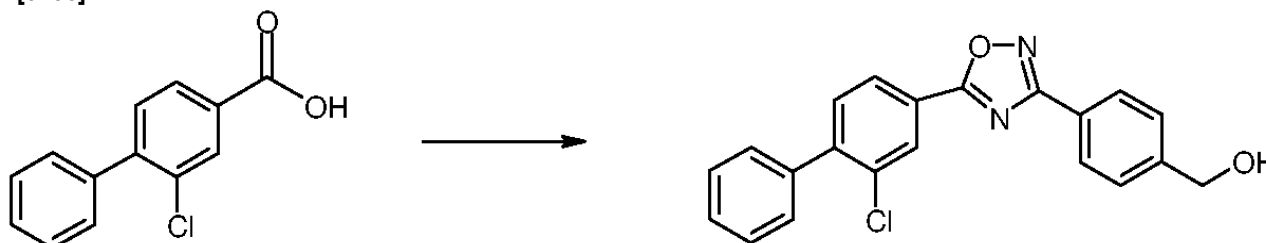


[0235] Se añaden polvo de hidróxido de potasio (ensayo del 85%, 0,394 g, 0,0060 mol) y cloruro de N-metil-N,N-dioctiloctan-1-amonio (0,02 g) a una solución de éster etílico del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico (0,38 g, 0,00069 mol) en N,N'-dimetil formamida (5 ml). La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 80-85°C durante 2 horas. A continuación, se enfría hasta temperatura ambiente y se acidifica con una solución acuosa de ácido acético acuoso al 20% hasta pH ~ 5-6. El sólido precipitado se filtra, se seca y se lava con acetona (2x5 ml). La masa sólida se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, metanol:diclorometano:t-butilamina, 1:8,9:0,1) para proporcionar el ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico.

Ejemplo 30: Sal de terc-butil amina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-etilpiperidin-4-carboxílico

Etapa (a)

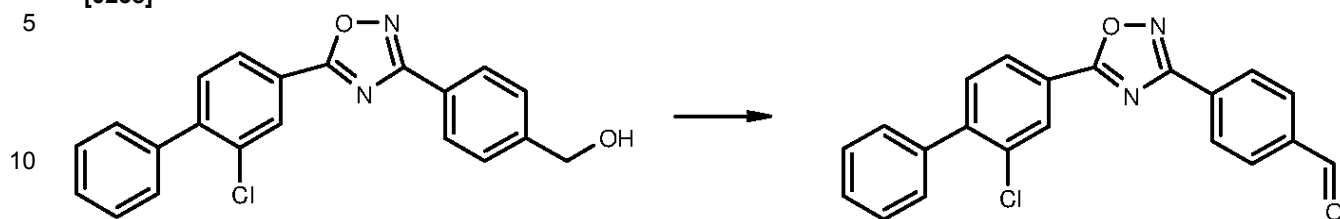
[0236]



[0237] Se añade N,N-diciclohexilcarbodiimida (4 g, 0,019 mol) a una solución de ácido 2-clorobifenil-4-carboxílico (3 g, 0,013 mol), N-hidroxi-4-hidroximetil benzamidina (2,9 g, 0,017 mol) y monohidrato de N-hidroxibenzotriazol (2,9 g, 0,019 mol) en N,N-dimetilformamida (40 ml). La mezcla de reacción se calienta a 120-125°C durante 3 horas. A continuación, se enfría hasta 0-5°C, se filtra y se lava con diclorometano (2x15 ml). El filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se trata con agua desmineralizada (20 ml). Se extrae con acetato de etilo (2x20 ml) y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente a presión reducida produce un residuo crudo que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400, acetato de etilo:tolueno, 1:9) para proporcionar {4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-metanol.

Etapa (b)

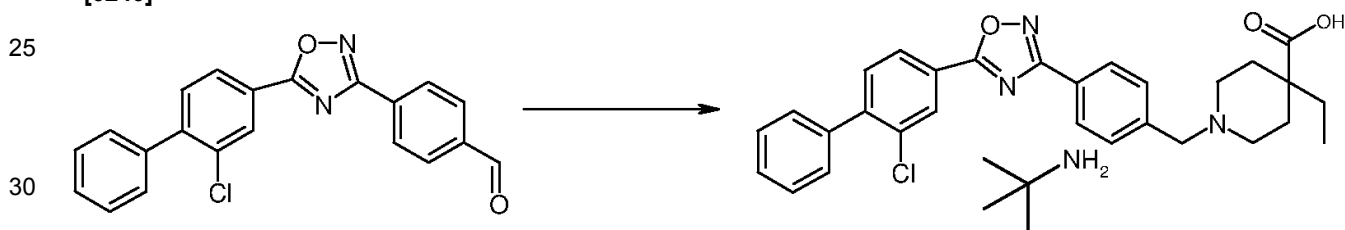
[0238]



15 [0239] Se añade clorocromato de piridinio (3,6 g, 0,017 mol) a una solución de 4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil-metanol (4,0 g, 0,011 mol) en diclorometano (40 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtra y se lava con diclorometano (40 ml). El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el crudo que se purifica por cromatografía en columna (malla 230:400; tolueno:acetato de etilo 9,5:0,5) para proporcionar 4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il] benzaldehído.

Etapa (c)

[0240]

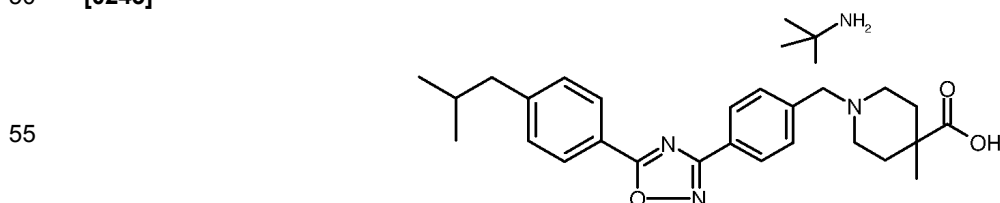


35 [0241] Se añade una solución de ácido 4-etilpiperidin-4-carboxílico (0,45 g, 0,00283 mol) en agua desmineralizada (3 ml) a una solución de 4-[5-(2-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]benzaldehído (0,685 g, 0,0019 mol) en metanol y diclorometano (1:3, 20 ml). Se añade ácido acético (1,1 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade una solución de cianoborohidruro de sodio (0,238 g, 0,0038 mol) en metanol (2 ml) a la mezcla de reacción y se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se extrae el disolvente de la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener un sólido en bruto que se trata con agua desmineralizada (10 ml) y se filtra. Se disuelve la masa sólida en una solución de metanol:diclorometano:t-butilamina (1:8,9:0,1; 15 ml) y se concentra bajo presión reducida para obtener el residuo en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, metanol:diclorometano:t-butilamina, 1:8,9:0,1) para proporcionar el ácido 1-[4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il] bencil]-4-etilpiperidin-4-carboxílico.

45 [0242] El ejemplo 31 se puede preparar de la manera mencionada anteriormente para el ejemplo 2.

Ejemplo 31: Sal de terc-butil amina del ácido 1-[4-[5-(4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-metilpiperidin-4-carboxílico

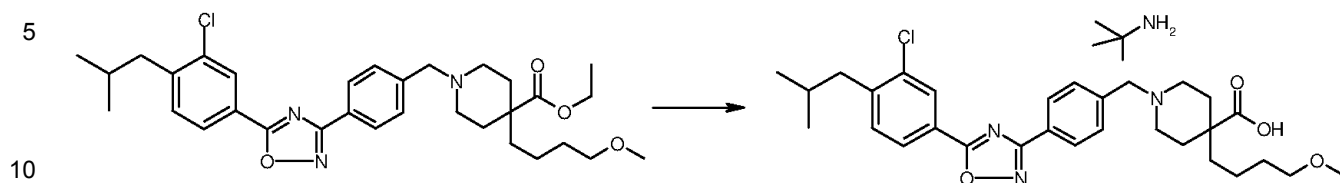
[0243]



Ejemplo 32: Sal de terc-butil amina del ácido 1-[4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-4-(4-metoxibutil)piperidin-4-carboxílico

[0244]

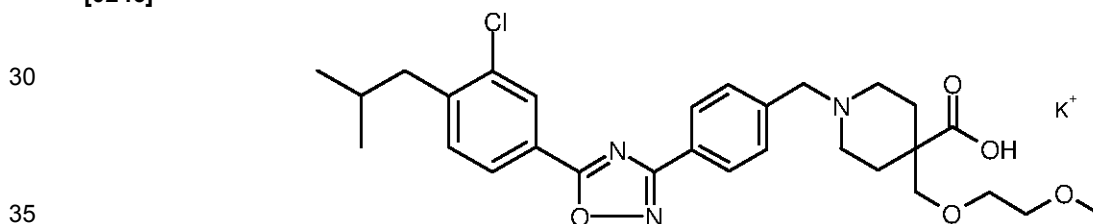
65



15 **[0245]** Se añade una solución acuosa (0,5 ml) de hidróxido de potasio (0,39 g, 0,0059 mol, ensayo del 85%) a una solución de éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(4-metoxibutil)piperidin-4-carboxílico (0,48 g, 0,0008 mol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml). La mezcla de reacción se calienta a 75-85°C durante 20 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y a continuación se concentra bajo presión reducida. El residuo se trata con agua desmineralizada (10 ml) y se acidifica hasta pH ~ 5-5,5 utilizando una solución acuosa de ácido acético al 20% (15 ml). El sólido precipitado se filtra, se lava con agua desmineralizada (10 ml) y acetona (10 ml). La masa sólida se disuelve en una solución de metanol:diclorometano:t-butilamina (1:8,9:0,1; 5 ml) y se concentra bajo presión reducida para obtener el residuo en bruto que se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400, metanol:diclorometano:t-butilamina, 1:8,9:0,1) para proporcionar el ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(4-metoxibutil)piperidin-4-carboxílico.

25 **Ejemplo 33: Sal de potasio del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico**

[0246]



40 **[0247]** Se añade éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico (6 g, 0,01052 mol) a una mezcla de disolventes que contiene THF (120 ml, 20 vol) y Rectified Spirit (120 ml, 20 vol). Se agita para obtener una solución clara a temperatura ambiente. Se carga hidróxido de potasio (4,17 g, 0,06315 mol) en el matraz de reacción anterior a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 70-80°C durante 10-12 horas. A continuación, se concentra bajo presión reducida para proporcionar un residuo en bruto que se codestila con acetona (12 ml, 2 vol.) y se suspende en acetona acuosa (al 5% en agua, 90 ml, 15 vol). Se agita la suspensión del producto a 30-40°C durante 30 minutos. Se enfría hasta 0-5°C y se agita durante 1-2 horas. El sólido resultante se filtra, se seca y se lava con acetona acuosa (al 5% en agua, 48 ml, 8 vol). Se seca por succión el producto bajo nitrógeno durante 30-60 min y se seca adicionalmente al vacío a 450°C para producir 7 g [M/C: 12%] de la sal de potasio de ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico.

50 **[0248]** El producto anterior se lixivia con acetato de etilo y se seca al vacío para producir 6,8 g de la sal de potasio de ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico.

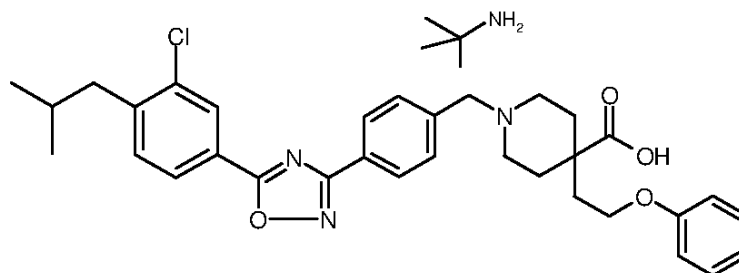
55 **[0249]** La sal de potasio (6,15 g) se cristaliza a partir de metanol para producir 4,5 g de sal de potasio de ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico.

[0250] Los ejemplos 34-35 se pueden preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 9.

60 **Ejemplo 34: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-fenoxi-etil)piperidin-4-carboxílico**

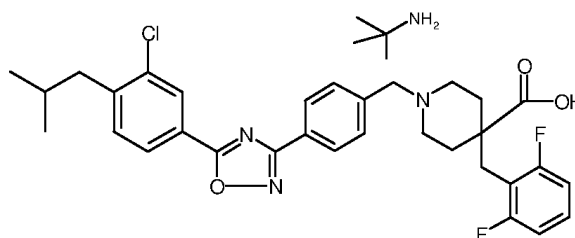
[0251]

65



Ejemplo 35: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2,6-difluoro-bencil)piperidin-4-carboxílico

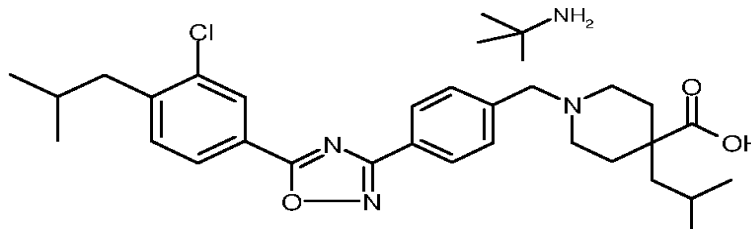
[0252]



[0253] Los ejemplos 36-38 se pueden preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 30.

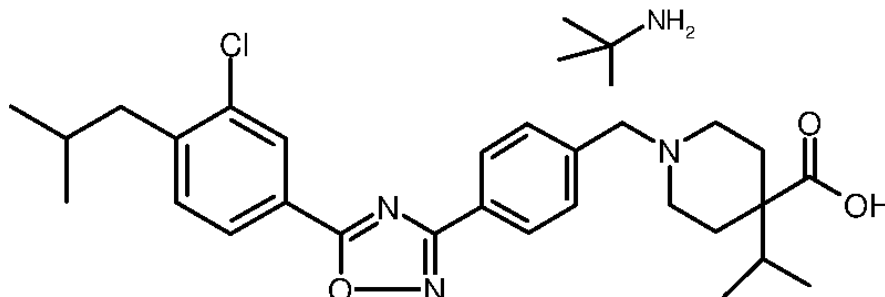
Ejemplo 36: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutil-piperidin-4-carboxílico

[0254]



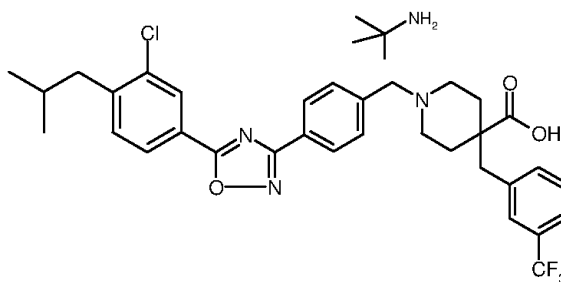
Ejemplo 37: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropil-piperidin-4-carboxílico

[0255]



Ejemplo 38: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-fluorometilbencil)-piperidin-4-carboxílico

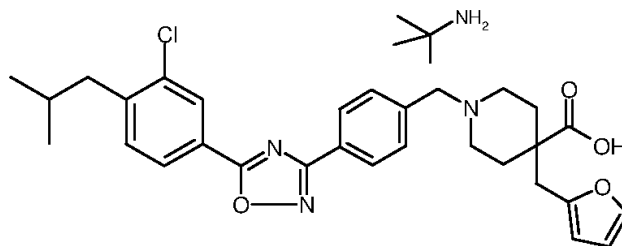
[0256]



[0257] Los ejemplos 39-41 se pueden preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 9.

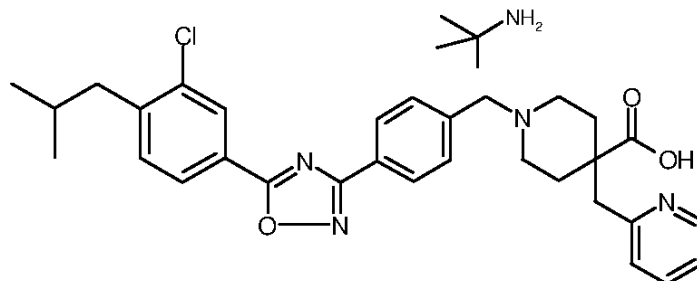
Ejemplo 39: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-furan-2-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

[0258]



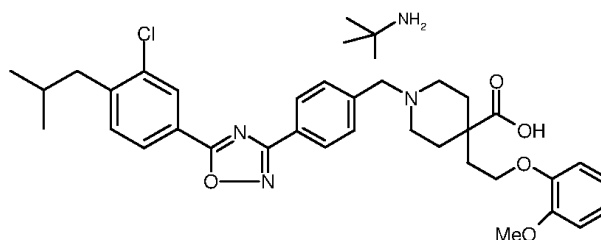
Ejemplo 40: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

[0259]



Ejemplo 41: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidin-4-carboxílico

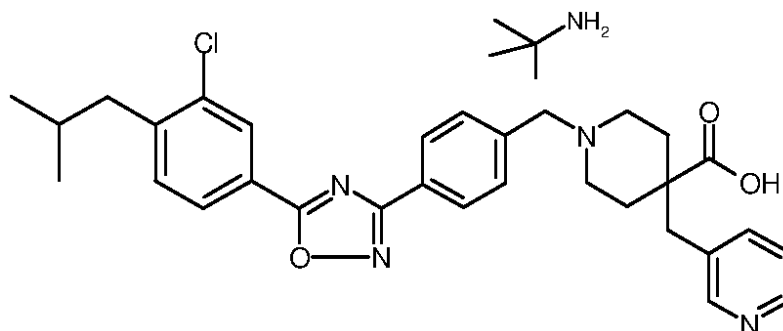
[0260]



[0261] Los ejemplos 42-43 se pueden preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 9.

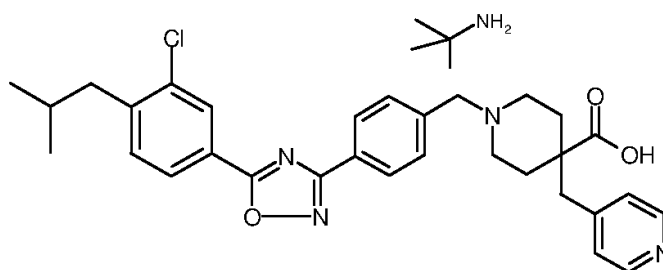
Ejemplo 42: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

[0262]



Ejemplo 43: Sal de t-butilamina del ácido 1-[4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-4-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

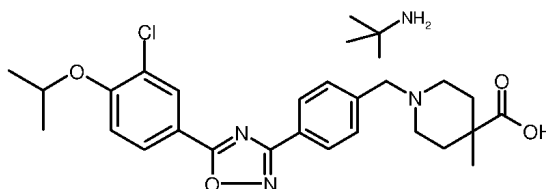
[0263]



[0264] Los ejemplos 44-47 se pueden preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 2.

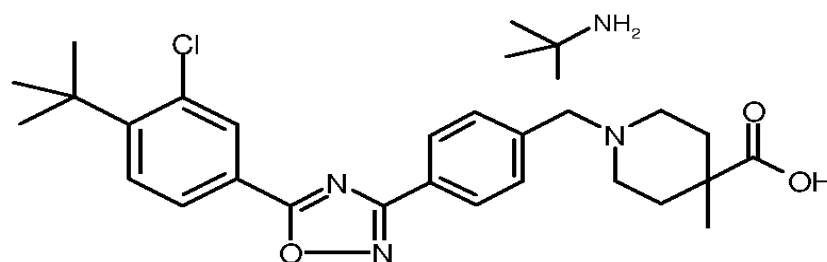
Ejemplo 44: Sal de t-butilamina del ácido 1-[4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-4-metil-piperidin-4-carboxílico

[0265]



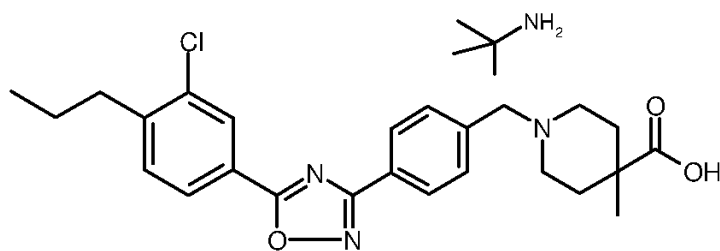
Ejemplo 45: Sal de t-butilamina del ácido 1-[4-[5-(4-terc-butil-3-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-4-metil-piperidin-4-carboxílico

[0266]



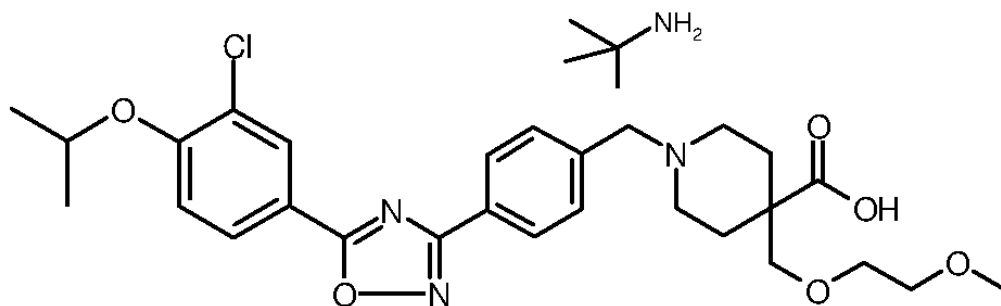
Ejemplo 46: Sal de t-butilamina del ácido 1-[4-[5-(3-cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-4-metil-piperidin-4-carboxílico

[0267]



Ejemplo 47: Sal de t-butilamina del ácido 1-[4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-etoximetil)-piperidin-4-carboxílico

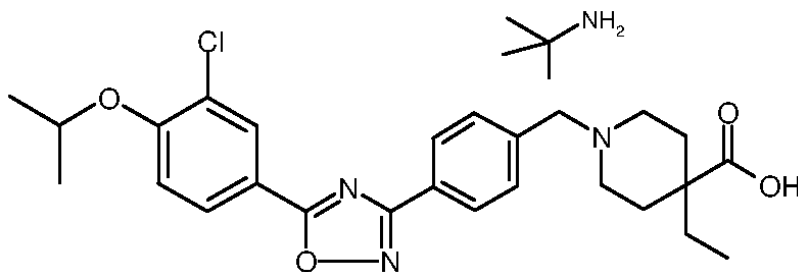
[0268]



[0269] Los ejemplos 48-58 se pueden preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 9.

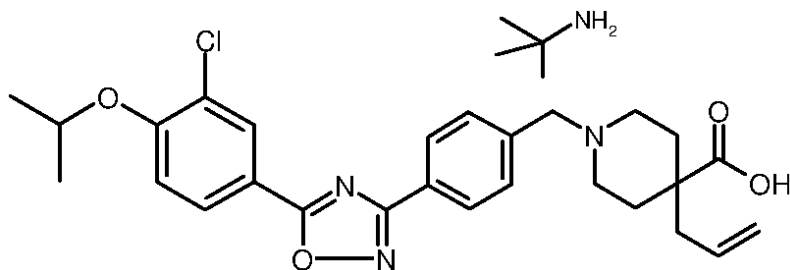
Ejemplo 48: Sal de t-butilamina del ácido 1-[4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidin-4-carboxílico

[0270]



Ejemplo 49: Sal de t-butilamina del ácido 4-alil-1-[4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidin-4-carboxílico

[0271]

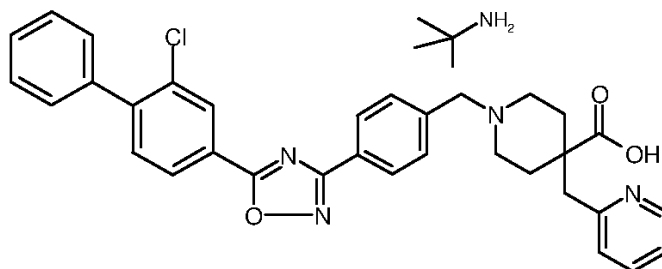


Ejemplo 50: Sal de t-butilamina del ácido 1-[4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

[0272]

5

10



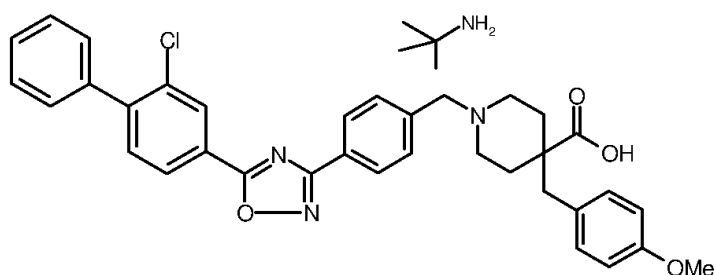
Ejemplo 51: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[2-cloro-bifenil-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico

15

[0273]

20

25

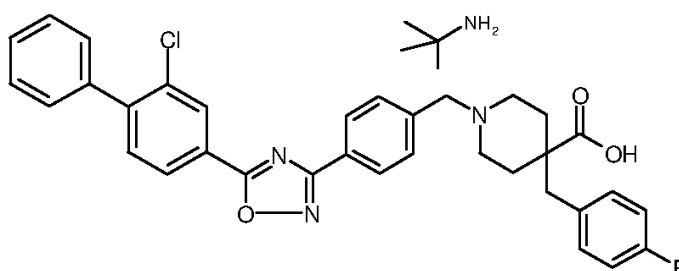


Ejemplo 52: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-4-(4-fluorobencil)-piperidin-4-carboxílico

[0274]

35

40



Ejemplo 53: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico

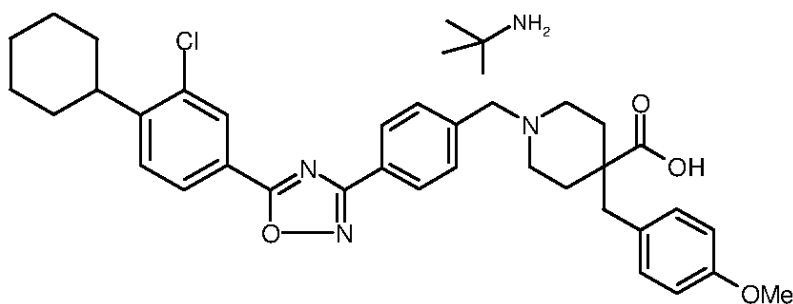
45

[0275]

50

55

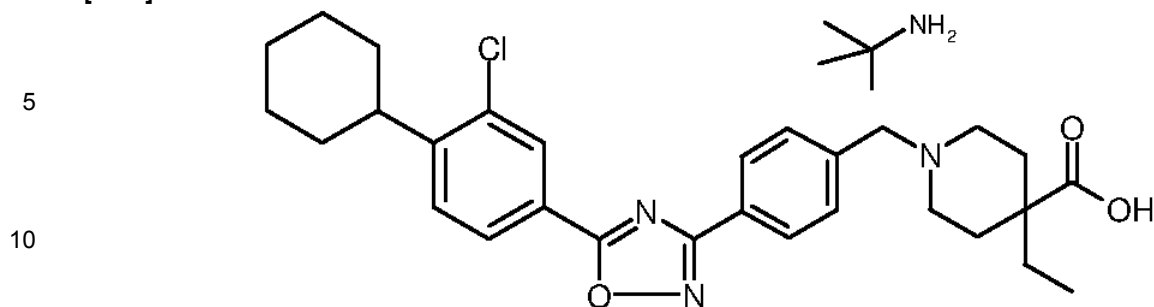
60



Ejemplo 54: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-4-etil-piperidin-4-carboxílico

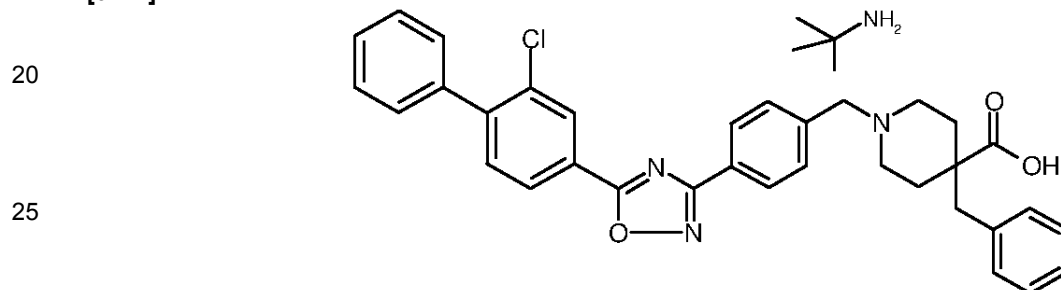
65

[0276]



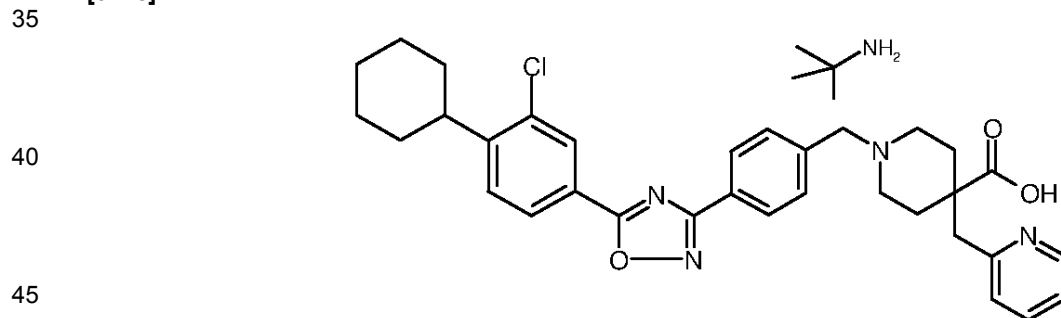
Ejemplo 55: Sal de t-butilamina del ácido 4-bencil-1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidin-4-carboxílico

[0277]



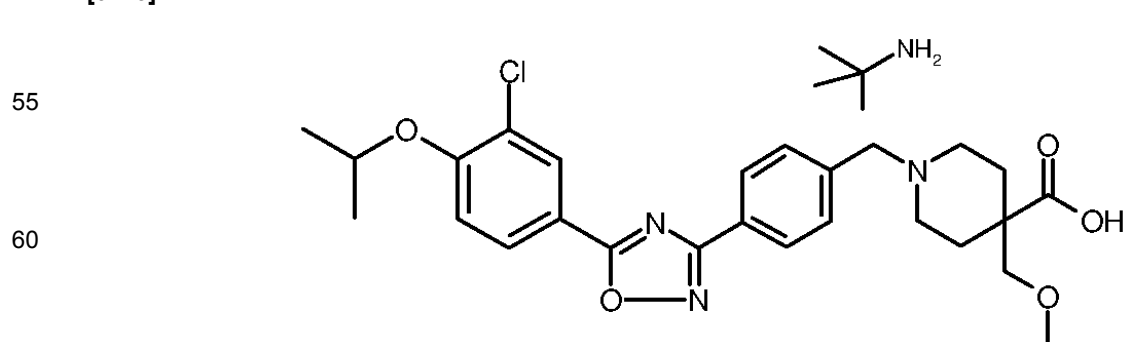
Ejemplo 56: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

[0278]



Ejemplo 57: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetil-piperidin-4-carboxílico

[0279]

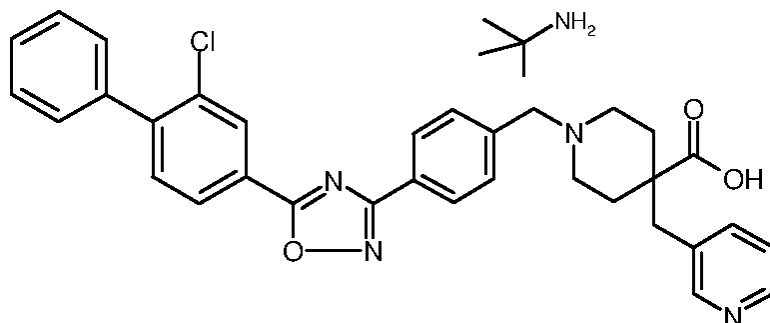


Ejemplo 58: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

[0280]

5

10



15

[0281] El ejemplo 59 se puede preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 2.

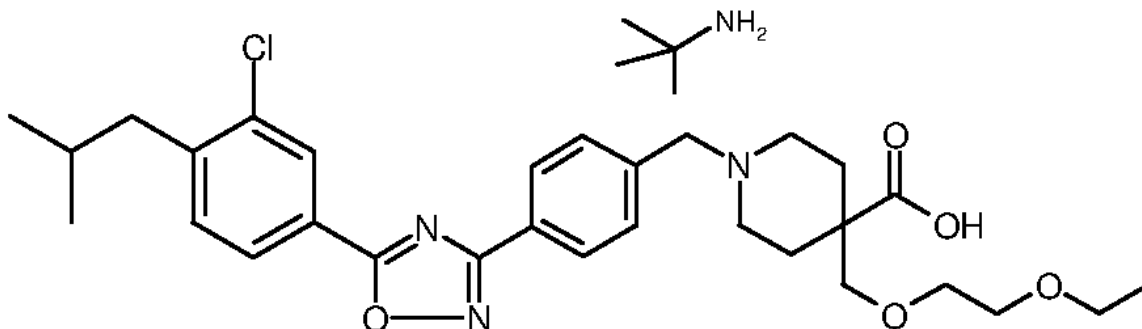
Ejemplo 59: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil)-piperidin-4-carboxílico

20

[0282]

25

30



35

[0283] El ejemplo 60 se puede preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 9.

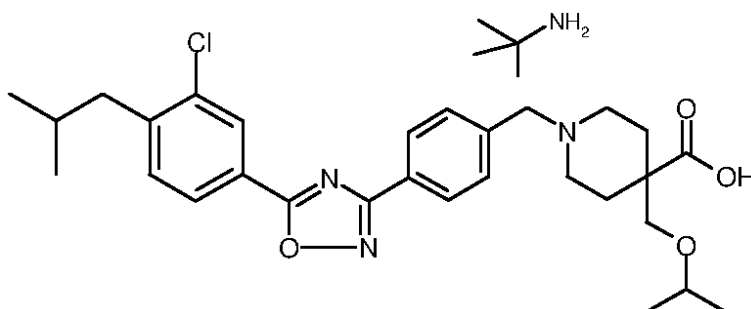
Ejemplo 60: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoxi-metil-piperidin-4-carboxílico

40

[0284]

45

50



[0285] El ejemplo 61 se puede preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 32.

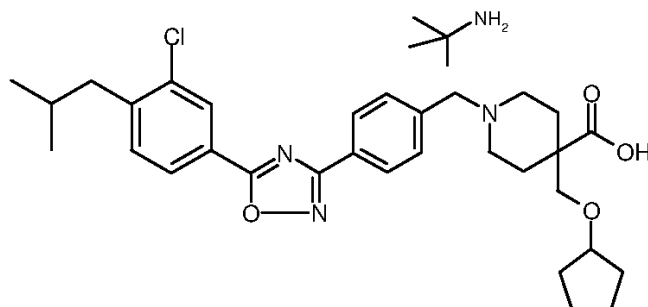
Ejemplo 61: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentiloximetil-piperidin-4-carboxílico

55

[0286]

60

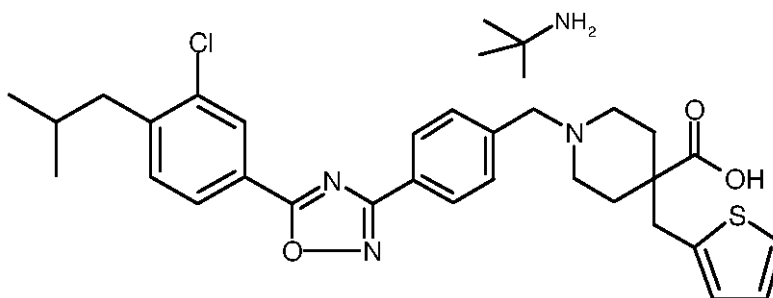
65



[0287] El ejemplo 62 se puede preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 9.

Ejemplo 62: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetil-piperidin-4-carboxílico

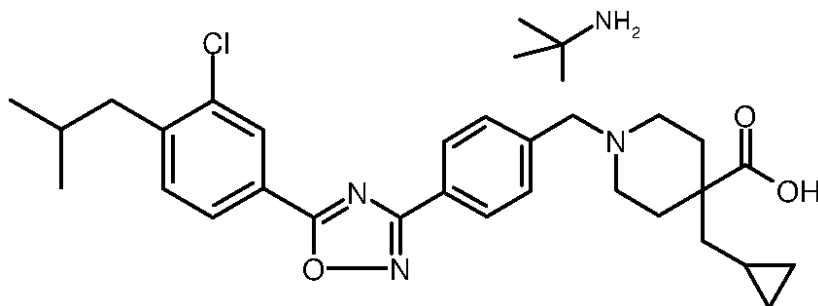
[0288]



[0289] El ejemplo 63 se puede preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 30.

Ejemplo 63: Sal de t-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropil-piperidin-4-carboxílico

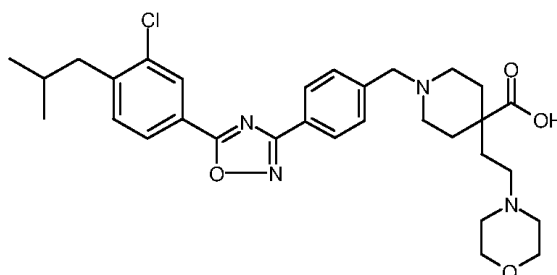
[0290]



[0291] El ejemplo 64-66 se puede preparar de una manera similar a la mencionada para el ejemplo 9.

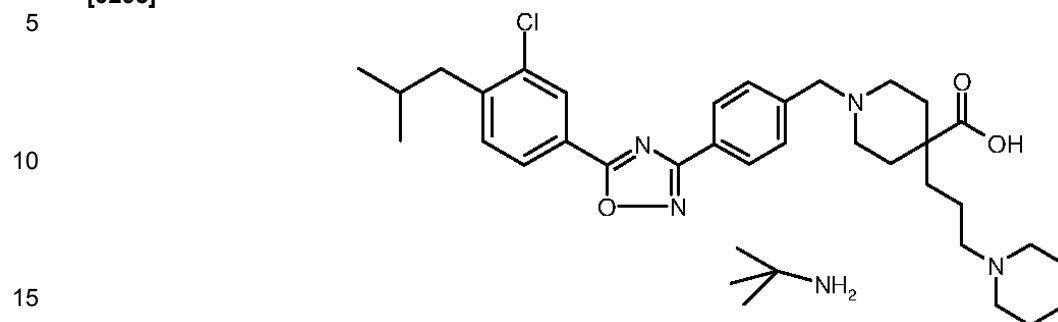
Ejemplo 64: Acido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-carboxílico

[0292]



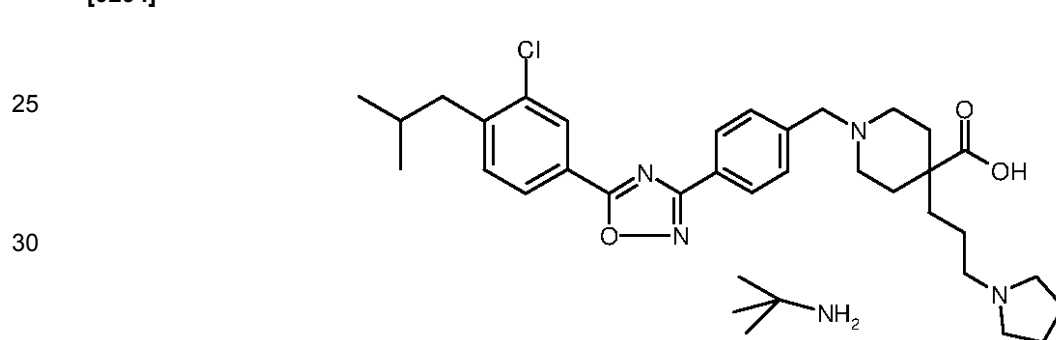
Ejemplo 65: Sal de terc-butil amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperidin-4-carboxílico

[0293]



Ejemplo 66: Sal de terc-butil amina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperidin-4-carboxílico

[0294]

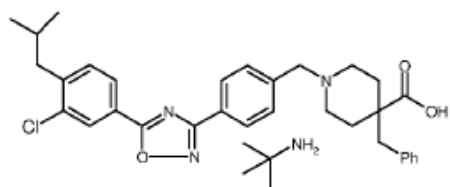
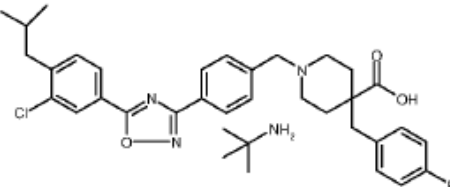
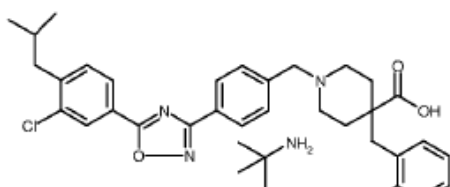
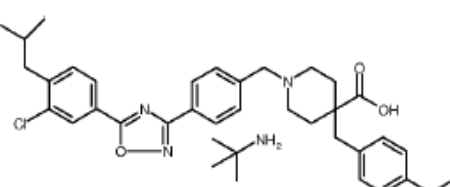


Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
1		494.24	como forma libre PMR : (CDCl₃+CD₃OD+TFA; 400.13 MHz ; ppm) 1.25-1.60 (s merged in m, 9H); 1.75-2.02 (br m, 6H); 2.40 (d, J=14.64 Hz, 2H); 2.83-3.07 (br t, 2H); 3.07-3.19 (br t, 1H); 3.54-3.68 (br d, 2H); 4.33 (s, 2H); 7.42-7.62 (m, 3H); 8.05 (d, J=7.78 Hz, 1H); 8.17-8.27 (br d, 3H) Un protón intercambiable
3		468.23	como forma libre PMR : (CDCl₃+CD₃OD+TFA; 400.13 MHz ; ppm) 0.97 (d, J=5.99 Hz, 6H); 1.30 (s, 3H); 1.74-1.88 (br t, 2H); 2.00-2.12 (br m, 1H); 2.35 (d, J=14.49 Hz, 2H); 2.69-2.77 (br d, 2H); 2.89-3.01 (br t, 2H); 3.48-3.59 (br d, 2H); 4.28 (s, 2H); 7.48-7.43 (br d, 1H); 7.54-7.62 (br d, 2H); 7.99-8.05 (br d, 1H); 8.18-8.27 (br d, 3H) Un protón intercambiable
7		480.23	como forma libre PMR : (CDCl₃+CD₃OD+TFA; 500.13 MHz ; ppm) 1.29 (s, 3H); 1.57-1.67 (br m, 2H); 1.72-1.92 (br m, 6H); 2.12-2.22 (br m, 2H); 2.31 (d, J=14.60 Hz, 2H); 2.88 (t, J=12.50 Hz, 2H); 3.48-3.58 (br m, 3H); 4.36 (s, 2H); 7.50 (d, J=7.15 Hz, 1H); 7.55 (d, J=7.95 Hz, 2H); 8.04 (d, J=8.00 Hz, 1H); 8.18-8.26 (br m, 3H) Un protón intercambiable
8		488.24	como forma libre PMR: CDCl₃+CD₃OD+TFA; 500.13 MHz ; δ ppm) 1.29 (s, 3H); 1.81-1.90 (br t, 2H); 2.31 (d, J=14.40 Hz, 2H); 2.86-2.95 (br t, 2H); 3.46-3.53 (br d, 2H); 4.26 (s, 2H); 7.43-7.53 (br m, 5H); 7.55-7.64 (m, 3H); 8.16 (dd, J₁=7.90 Hz, J₂=1.00 Hz, 1H); 8.25 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.35 (s, J=0.90 Hz, 1H); Un protón intercambiable
9		510.21	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl₃+D₂O 500.13 MHz ; δ ppm) 1.28 (s, 9H); 1.55-1.65 (br m, 4H); 1.71-1.80 (br m, 2H); 1.80-1.89 (br m, 2H); 2.10-2.18 (br m, 4H); 2.38-2.46 (br t, 2H); 2.71-2.77 (br d, 2H); 3.29 (s, 3H); 3.41 (s, 2H); 3.46-3.56 (m, 1H); 3.63 (s, 2H); 7.44-7.51 (m, 3H); 8.01 (d, J=8.30 Hz, 1H); 8.08 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.18 (d, J=0.90 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
10		524.21	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl₃+CD₃OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 1.29-1.31 (s merged in m, 10H); 1.37-1.54 (m, 4H); 1.54-1.63 (m, 2H); 1.78-1.85 (brd, 1H); 1.91 (t, J=13.20 Hz, 4H); 2.13 (d, J=13.45 Hz, 2H); 2.37 (t, J=10.20 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.06-3.14 (m, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.40 (s, 2H); 3.64 (s, 2H); 7.46-7.52 (m, 3H); 8.05 (dd, J₁=8.20 Hz, J₂=1.50 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.19 (d, J=1.35 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
11		481.94	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl₃+CD₃OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.85 (t, J=7.45 Hz, 3H); 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.42-1.57 (m, 4H); 2.01-2.08 (m, 1H); 12(d, J=13.40 Hz, 2H); 2.27 (t, J=11.00 Hz, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.75-2.82 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 7.38 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.02 (dd, J₁=7.90 Hz, J₂=1.40 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.10 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
12		493.94	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl₃+CD₃OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.55 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.48-1.56 (br t, 2H); 2.00-2.13 (m, 3H); 2.24-2.34 (m, 4H); 2.70 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.72-2.79 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 4.98-5.06 (m, 2H); 5.73-5.83 (m, 1H); 7.38 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.01 (dd, J₁=7.90 Hz, J₂=1.15 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.25 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
13		495.95	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl₃+CD₃OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.79 (t, J=7.10 Hz, 3H); 0.89 (d, J=6.55 Hz, 6H); 1.15 (s, 9H); 1.16-1.24 (br m, 2H); 1.33-1.45 (br m, 4H); 1.92-2.00 (m, 1H); 2.00-2.07 (br d, 2H); 2.12 (brt, 2H); 2.63 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.64-2.71 (br d, 2H); 3.50 (s, 2H); 7.30 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.39 (d, J=7.95 Hz, 2H); 7.94 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.02 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.12 (s, 1H) Three exchangeable protons
14		542.04	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl₃; 400.13 MHz ; δ ppm) 0.96 (d, J=6.61 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.53-1.63 (br t, 2H); 1.98-2.08 (m, 1H); 2.13-2.22 (br d, 2H); 2.35-2.44 (br t, 2H); 2.69 (d, J=7.19 Hz, 2H); 2.73-2.80 (br d, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.49 (s, 2H); 3.42-3.60 (br d, 4H); 3.62

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
5			(s, 2H); 7.35 (7.97 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.04 Hz, 2H); 8.00 (dd, J ₁ =7.99 Hz, J ₂ =1.17 Hz, 1H); 8.09 (d, J=8.08 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.03 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
10			como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz ; ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.39 (s, 9H); 1.84-1.95 (br t, 2H); 2.00-2.11 (m, 1H); 2.31 (d, J=14.60 Hz, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 3.02 (d, J=12.60 Hz, 2H); 3.54 (d, J=11.80 Hz, 2H); 3.66 (s, 2H); 4.27 (s, 2H); 7.39 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.58 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.55 Hz, 1H); 8.19-8.25 (m, 3H) Cuatro protones intercambiables
15		483.96	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.62 Hz, 6H); 1.29 (s, 9H); 1.53-1.63 (br m, 2H); 1.98-2.09 (m, 1H); 2.09-2.17 (br d, 2H); 2.37 (t, J=10.67 Hz, 2H); 2.70 (d, J=7.21 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.30 (s, 3H); 3.39 (s, 2H); 3.63 (s, 2H); 7.38 (d, J=7.99 Hz, 1H); 7.49 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.91 Hz, J ₂ =1.36 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.28 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
25			como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 1.28 (s, 9H); 1.50-1.58 (br t, 2H); 2.11 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.26 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.28-2.36 (br t, 2H); 2.76-2.83 (br d, 2H); 3.63 (s, 2H); 4.99-5.07 (m, 2H); 5.73-5.82 (m, 1H); 7.43-7.52 (m, 7H); 7.55 (d, J=8.05 Hz, 1H); 8.12 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.60 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.50 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
30		498.19	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.88 (t, J=7.15 Hz, 3H); 1.25 (s, 9H); 1.27-1.34 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 4H); 2.13 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.26 (t, J=10.90 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 7.43-7.52 (m, 7H); 7.55 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.12 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.25 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
35			como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.88 (t, J=7.15 Hz, 3H); 1.25 (s, 9H); 1.27-1.34 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 4H); 2.13 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.26 (t, J=10.90 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 7.43-7.52 (m, 7H); 7.55 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.12 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.25 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
40		513.93	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.88 (t, J=7.15 Hz, 3H); 1.25 (s, 9H); 1.27-1.34 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 4H); 2.13 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.26 (t, J=10.90 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 7.43-7.52 (m, 7H); 7.55 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.12 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.25 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
45			como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.88 (t, J=7.15 Hz, 3H); 1.25 (s, 9H); 1.27-1.34 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 4H); 2.13 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.26 (t, J=10.90 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 7.43-7.52 (m, 7H); 7.55 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.12 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.25 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
50		515.95	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.88 (t, J=7.15 Hz, 3H); 1.25 (s, 9H); 1.27-1.34 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 4H); 2.13 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.26 (t, J=10.90 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 7.43-7.52 (m, 7H); 7.55 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.12 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.25 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
55			como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.88 (t, J=7.15 Hz, 3H); 1.25 (s, 9H); 1.27-1.34 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 4H); 2.13 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.26 (t, J=10.90 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 7.43-7.52 (m, 7H); 7.55 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.12 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.25 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
60			como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.88 (t, J=7.15 Hz, 3H); 1.25 (s, 9H); 1.27-1.34 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 4H); 2.13 (d, J=13.40 Hz, 2H); 2.26 (t, J=10.90 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 7.43-7.52 (m, 7H); 7.55 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.12 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.25 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
19		561.99	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ ; 400.13 MHz ; δ ppm) 1.31 (s, 9H); 1.52-1.62 (br t, 2H); 2.13-2.22 (br d, 2H); 2.34-2.45 (br t, 2H); 2.73-2.82 (br d, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.48 (s, 2H); 3.52-3.59 (br s, 4H); 3.62 (s, 2H); 7.41-7.56 (m, 8H); 8.09-8.17 (m, 3H); 8.34 (s, 1H) Tres protones intercambiables
20		594.00	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ ; 500.13 MHz ; δ ppm) 1.21 (s, 9H); 1.60-1.68 (br t, 2H); 2.17 (d, J=13.45 Hz, 2H); 2.37-2.47 (br t, 2H); 2.71-2.78 (br d, 2H); 3.49 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 4.48 (s, 2H); 7.28-7.32 (m, 5H); 7.43-7.50 (m, 7H); 7.52 (d, J=8.00 Hz, 1H); 8.09 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.13 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.70 Hz, 1H); 8.32 (d, J=1.50 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
21		574.03	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD+D ₂ O; 500.13 MHz ; ppm) 0.96 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.21 (s, 9H); 1.57-1.66 (br t, 2H); 1.98-2.07 (m, 1H); 2.15 (d, J=13.15 Hz, 2H); 2.38-2.48 (br t, 2H); 2.66-2.75 (d merged in m, 4H); 3.49 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 4.47 (s, 2H); 7.23-7.31 (m, 5H); 7.35 (d, J=8.10 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.10 Hz, 2H); 7.99 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.15 Hz, 1H); 8.07 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.19 (d, J=1.45 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
22		503.91	como sal de t-butil amina PMR : CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz ; δ ppm) 1.38 (s, 9H); 1.87-1.97 (br t, 2H); 2.30 (d, J=14.55 Hz, 2H); 2.99 (t, J=12.50 Hz, 2H); 3.53 (d, J=12.05 Hz, 2H); 3.65 (s, 2H); 4.26 (s, 2H); 7.43-7.50 (m, 5H); 7.56 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.60 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =8.00 Hz, J ₂ =1.35 Hz, 1H); 8.25 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.35 (d, J=1.50 Hz, 1H) Cuatro protones intercambiables
23		530.19	como sal de t-butil amina PMR : CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.98 (d, J=6.65 Hz, 6H); 1.37 (s, 9H); 2.01-2.11 (m, 1H); 2.18-2.27 (br dt, 2H); 2.72 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.81 (d, J=13.90 Hz, 2H); 3.05 (t, J=12.90 Hz, 2H); 3.65-3.72 (br d, 2H); 4.32 (s, 2H); 7.33-7.39 (m, 5H); 7.40 (d, J=8.05 Hz, 1H); 7.60 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.03 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.60 Hz, 1H); 8.20-8.27 (m, 3H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
24		544.22	como sal de t-butil amina PMR : $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD} + \text{TFA}$; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.86 (d, J=6.50 Hz, 6H); 1.31 (s, 9H); 1.82-1.98 (m, 3H); 2.21-2.27 (br d, 2H); 2.61 (d, J=7.15 Hz, 2H); 2.71-2.84 (s merged in m, 4H); 3.50-3.57 (br d, 2H); 4.17 (s, 2H); 6.92-6.98 (br d, 2H); 7.13-7.17 (brs, 3H); 7.29 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.42 (d, J=7.85 Hz, 2H); 7.90 (d, J=7.80 Hz, 1H); 8.10 (d, J=3.55 Hz, 3H) Tres protones intercambiables
25		562.17	como sal de t-butil amina PMR : ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{D} + \text{TFA}$; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.98 (d, J=6.65 Hz, 6H); 1.40 (s, 9H); 1.83-1.93 (br dt, 2H); 2.02-2.10 (m, 1H); 2.30-2.35 (br d, 2H); 2.74 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.88 (s, 2H); 2.96 (t, J=13.05 Hz, 2H); 3.52-3.58 (br d, 2H); 4.28 (s, 2H); 6.96 (t, J=65 Hz, 2H); 7.04-7.09 (m, 2H); 7.42 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.57 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.03 (dd, $J_1=7.85$ Hz, $J_2=1.75$ Hz, 1H); 8.20-8.24 (m, 3H) Tres protones intercambiables
26		562.19	como sal de t-butil amina PMR : ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.53-1.61 (brt, 2H); 2.01-2.13 (m, 3H); 2.22-2.28 (brt, 2H); 2.71 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.77-2.84 (br d, 2H); 2.88 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 6.95-7.04 (m, 2H); 7.13-7.22 (m, 2H); 7.38 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.02 (dd, $J_1=7.90$ Hz, $J_2=1.40$ Hz, 1H); 8.08 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.40 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
27		574.23	como sal de t-butil amina PMR : ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OTFA}$; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.98 (d, J=6.45 Hz, 6H); 1.37 (s, 9H); 1.82-1.91 (m, 2H); 2.03-2.10 (m, 1H); 2.27-2.34 (br d, 2H); 2.73 (d, J=7.10 Hz, 2H); 2.84 (s, 2H); 2.88-2.97 (br t, 2H); 3.47-3.53 (br d, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.25 (s, 2H); 6.81 (d, J=8.35 Hz, 2H); 7.02 (d, J=8.25 Hz, 2H); 7.40-7.44 (br d, 1H); 7.57 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.03 (d, J=7.90 Hz, 1H); 8.20-8.25 (br d, 3H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
28		574.23	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.55 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.53-1.61 (br t, 2H); 2.01-2.10 (m, 3H); 2.20-2.26 (br t, 2H); 2.70 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.78-2.82 (br d, 2H); 2.90 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 6.80-6.85 (m, 2H); 7.10-7.18 (m, 2H); 7.37 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.45 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.01 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.08 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.20 (s, 1H) Tres protones intercambiables
29		518.17	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 400.13 MHz ; δ ppm) 1.30 (s, 9H); 1.53-1.64 (br m, 2H); 2.10-2.18 (br d, 2H); 2.33-2.42 (br t, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.31 (s, 3H); 3.37-3.43 (br s, 2H); 3.64 (s, 2H); 7.42-7.53 (m, 7H); 7.53 (d, J=10.31 Hz, 1H); 8.11-8.18 (m, 3H); 8.34 (d, J=1.17 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
30		502.19	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 400.13 MHz ; δ ppm) 0.88 (t, J=7.34 Hz, 3H); 1.40 (s, 9H); 1.60-1.70 (m, 2H); 1.73-1.85 (br t, 2H); 2.37 (d, J=14.65 Hz, 2H); 2.93 (t, J=12.51 Hz, 2H); 3.57 (d, J=12.32 Hz, 2H); 4.29 (s, 2H); 7.43-7.54 (br m, 4H); 7.56-7.62 (m, 3H); 8.23-8.28 (br d, 2H); 8.34-8.37 (br s, 1H) Dos protones mezclados entre 8.1-8.2, Tres protones intercambiables
31		434.18	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.93 (d, J=6.50 Hz, 6H); 1.16 (s, 3H); 1.28 (s, 9H); 1.46-1.55 (br m, 2H); 1.89-1.99 (m, 1H); 2.09-2.15 (br d, 2H); 2.31-2.39 (br t, 2H); 2.58 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.70-2.78 (br d, 2H); 3.64 (s, 2H); 7.34 (d, J=7.15 Hz, 2H); 7.48 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.09-8.14 (m, 4H) Tres protones intercambiables
32		540.23	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.56 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.29-1.36 (br m, 2H); 1.41-1.58 (m, 6H); 2.00-2.09 (m, 1H); 2.11-2.18 (br d, 2H); 2.21-2.29 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.19 Hz, 2H); 2.74-2.81 (br d, 2H); 3.31 (s, 3H); 3.36-3.40 (br m, 2H); 3.59 (s, 2H); 7.39 (d, J=8.02 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.04 Hz, 2H); 8.02 (d, J=6.90 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.04 Hz, 2H); 8.21 (s, 1H) Tres protones intercambiables

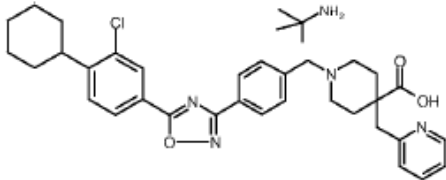
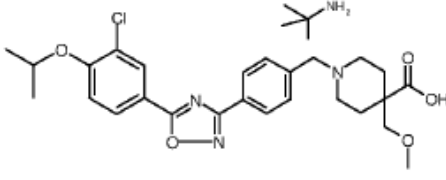
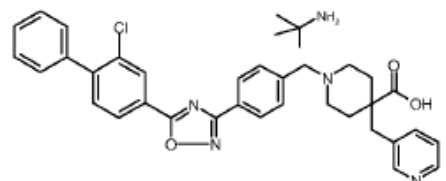
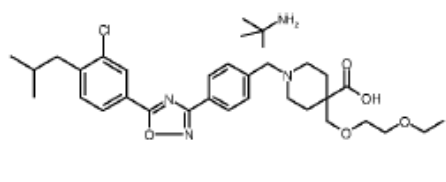
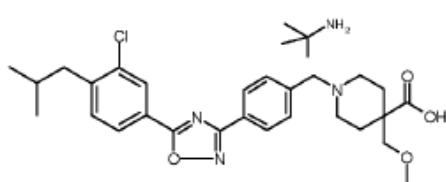
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
33		542.04	como sal de potasio PMR : (CDCl ₃ + CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.96 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.39-1.46 (br t, 2H); 2.00-2.09 (m, 1H); 2.10-2.16 (br d, 2H); 2.22-2.30 (br t, 2H); 2.65-2.72 (d merged in m, 4H); 3.35 (s, 3H); 3.43 (s, 2H); 3.50-3.56 (m, 6H); 7.37 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.09 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.40 Hz, 1H)
34		574.21	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 400.13 MHz ; δ ppm) 0.96 (d, J=6.53 Hz, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.86-1.98 (br t, 2H); 1.98-2.10 (m, 1H); 2.13-2.20 (br t, 2H); 2.50-2.58 (br d, 2H); 2.71 (d, J=7.16 Hz, 2H); 3.06 (t, J=13.04 Hz, 2H); 3.60-3.67 (br d, 2H); 4.02-4.09 (br t, 2H); 4.33 (s, 2H); 6.78 (d, J=8.13 Hz, 2H); 6.95 (t, J=7.27 Hz, 1H); 7.21-7.27 (br t, 2H); 7.41 (d, J=8.01 Hz, 1H); 7.56 (d, J=7.84 Hz, 2H); 8.00 (d, J=7.87 Hz, 1H); 8.16-8.22 (m, 3H) tres protones intercambiables
35		580.18	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.55 Hz, 6H); 1.28 (s, 9H); 1.49-1.57 (br t, 2H); 2.00-2.07 (m, 1H); 2.12-2.22 (m, 4H); 2.70 (d, J=7.15 Hz, 2H); 2.80-2.85 (br d, 2H); 2.90 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 6.83 (t, J=7.40 Hz, 2H); 7.11-7.19 (m, 1H); 7.38 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.44 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.40 Hz, 1H); 8.07 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.20 (s, 1H) tres protones intercambiables
36		510.28	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.89 (d, J=6.65 Hz, 6H); 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.30 (s, 9H); 1.46 (d, J=5.85 Hz, 2H); 1.48-1.56 (m, 2H); 1.68-1.77 (m, 1H); 2.00-2.09 (m, 1H); 2.12-2.09 (br d, 2H); 2.27-2.35 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.75-2.81 (br d, 2H); 3.61 (s, 2H); 7.39 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.49 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.02 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.60 Hz, 1H); 8.11 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.45 Hz, 1H) tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
37		496.28	sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.94 (d, J=6.80 Hz, 6H); 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.43 (s, 9H); 1.83-1.92 (m, 1H); 1.95-2.10 (m, 3H); 2.33 (d, J=14.25 Hz, 2H); 2.72 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.83-2.94 (brt, 2H); 3.57-3.64 (br d, 2H); 4.29 (s, 2H); 7.40 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.62-7.66 (br d, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.55 Hz, 1H); 8.20-8.24 (br m, 3H) Tres protones intercambiables
38		612.20	sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.98 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.42 (s, 9H); 1.96-2.10 (m, 3H); 2.31 (d, J=14.50 Hz, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.85 (t, J=12.25 Hz, 2H); 2.98 (s, 2H); 3.59-3.65 (br d, 2H); 4.26 (s, 2H); 7.26-7.33 (m, 1H); 7.35-7.37 (brs, 1H); 7.38-7.44 (m, 2H); 7.51-7.56 (br d, 3H); 8.02 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.25 Hz, 1H); 8.20-8.25 (br d, 3H) Tres protones intercambiables
39		534.14	sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.26 (s, 9H); 1.54-1.62 (brt, 2H); 2.00-2.08 (m, 1H); 2.08-2.14 (br d, 2H); 2.27-2.36 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.73-2.79 (br d, 2H); 2.87 (s, 2H); 3.38 (s, 2H); 6.04 (d, J=3.05 Hz, 1H); 6.23-6.27 (m, 1H); 7.27 (d, J=0.95 Hz, 1H); 7.38 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.02 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.55 Hz, 1H); 8.09 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.30 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
40		545.13	sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.50 Hz, 6H); 1.27 (s, 9H); 1.54-1.62 (brt, 2H); 2.00-2.08 (m, 1H); 2.08-2.14 (br d, 2H); 2.29-2.38 (br t, 2H); 2.70 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.75-2.83 (br d, 2H); 3.00 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 7.14-7.19 (m, 1H); 7.23 (d, J=7.80 Hz, 1H); 7.38 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.10 Hz, 2H); 7.62 (dt, J ₁ =7.75 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.01 (dd, J ₁ =7.85 Hz, J ₂ =1.30 Hz, 1H); 8.09 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.20-8.22 (br s, 1H); 8.39-8.42 (br d, 1H) Tres protones intercambiables

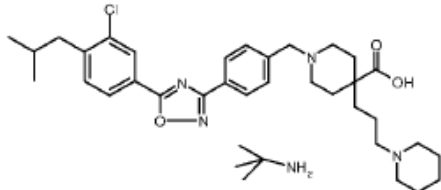
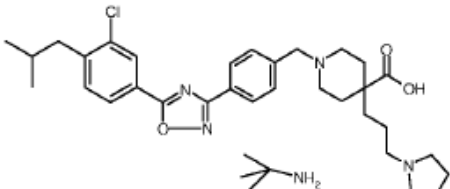
Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
41		604.12	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.28 (s, 9H); 1.56-1.66 (br m, 2H); 2.00-2.10 (m, 3H); 2.16-2.23 (br d, 2H); 2.29-2.37 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.74-2.82 (br d, 2H); 3.61 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 4.08 (t, J=7.65 Hz, 2H); 6.84-6.92 (m, 4H); 7.38 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.10 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.00 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
42		545.16	como sal de t-butil amina PMR : (Pyridine-d ₅ ; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.90 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.23 (s, 9H); 1.72-1.81 (m, 2H); 1.92-2.02 (m, 1H); 2.39-2.51 (br m, 4H); 2.62 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.81-2.89 (br m, 2H); 3.05 (s, 2H); 3.53 (s, 2H); 7.17-7.21 (m, 1H); 7.36 (d, J=7.95 Hz, 1H); 7.64 (d, J=8.05 Hz, 2H); 7.67-7.70 (br d, 1H); 8.08 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.65 Hz, 1H); 8.32 (d, J=1.60 Hz, 1H); 8.40 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.61-8.64 (br m, 1H); 8.82-8.85 (br d, 1H) Tres protones intercambiables
43		545.14	como sal de t-butil amina PMR : (Pyridine-d ₅ ; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.90 (d, J=6.65 Hz, 6H); 1.21 (s, 9H); 1.72-1.81 (m, 2H); 1.92-2.02 (m, 1H); 2.39-2.47 (br d, 2H); 2.49 (t, J=11.10 Hz, 2H); 2.62 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.82-2.89 (br m, 2H); 3.04 (s, 2H); 3.54 (s, 2H); 7.32 (d, J=5.80 Hz, 2H); 7.37 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.65 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.08 (dd, J ₁ =7.85 Hz, J ₂ =1.50 Hz, 1H); 8.32 (d, J=1.45 Hz, 1H); 8.40 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.67 (d, J=5.70 Hz, 2H); Tres protones intercambiables
44		470.11	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 1.18 (s, 3H); 1.26 (s, 9H); 1.45 (d, J=6.05 Hz, 6H); 1.47-1.53 (br m, 2H); 2.09-2.16 (br d, 2H); 2.27-2.36 (br t, 2H); 2.68-2.76 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 4.74 (quintet, J=6.10 Hz, 1H); 7.09 (d, J=8.80 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.06-8.12 (m, 3H); 8.23 (d, J=2.00 Hz, 1H); Tres protones intercambiables
45		468.11	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 1.16 (s, 3H); 1.28 (s, 9H); 1.46-1.54 (m, 2H); 1.54 (s, 9H); 2.08-2.16 (br d, 2H); 2.30-2.38 (br t, 2H); 2.70-2.77 (br s, 2H); 3.63 (s, 2H); 7.49 (d, J=8.15 Hz, 2H); 7.63 (d, J=8.35 Hz, 1H); 8.02 (dd, J ₁ =8.30 Hz, J ₂ =1.75 Hz, 1H); 8.11 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.19 (d, J=1.80 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
46		454.12	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 200.13 MHz ; δ ppm) 1.02 (t, J=7.26 Hz, 3H); 1.17 (s, 3H); 1.27 (s, 9H); 1.40-1.58 (br m, 2H); 1.61-1.81 (m, 2H); 2.03-2.19 (br d, 2H); 2.23-2.40 (br t, 2H); 2.62-2.87 (br m, 4H); 3.61 (s, 2H); 7.42 (d, J=8.08 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.26 Hz, 2H); 8.02 (d, J ₁ =7.94 Hz J ₂ =1.72 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.68 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
47		544.15	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD+D ₂ O; 200.13 MHz ; δ ppm) 1.29 (s, 9H); 1.45 (d, J=6.02 Hz, 6H); 1.50-1.63 (br d, 2H); 2.06-2.21 (br d, 2H); 2.28-2.44 (br t, 2H); 2.63-2.79 (br d, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.44-3.62 (two singlets merged in triplet, 8H); 4.73 (septate, J=6.08 Hz, 1H); 7.08 (d, J=8.84 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.16 Hz, 2H); 8.02-8.13 (m, 3H); 8.22 (d, J=2.10 Hz, 1H); Tres protones intercambiables
48		484.16	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 200.13 MHz ; δ ppm) 0.85 (t, J=7.32 Hz, 3H); 1.26 (s, 9H); 1.43 (d, J=6.02 Hz, 6H); 1.49-1.61 (m, 4H); 2.03-2.20 (br d, 2H); 2.20-2.36 (br t, 2H); 2.70-2.86 (br d, 2H); 3.60 (s, 2H); 4.74 (pentate, J=5.92 Hz, 1H); 7.09 (d, J=8.74 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.16 Hz, 2H); 8.03-8.13 (m, 3H); 8.23 (d, J=2.10 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
49		496.12	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 200.13 MHz ; δ ppm) 1.26 (s, 9H); 1.45 (d, J=6.04 Hz, 6H); 1.49-1.62 (br d, 2H); 2.03-2.18 (br d, 2H); 2.23-2.39 (br m, 4H); 2.71-2.83 (br m, 2H); 3.62 (s, 2H); 4.72 (pentate, J=6.10 Hz, 1H); 4.95-5.01 (br s, 1H); 5.01-5.10 (br d, 1H); 5.66-5.90 (m, 1H); 7.06 (d, J=8.90 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.24 Hz, 2H); 8.01-8.13 (m, 3H); 8.22 (d, J=2.14 Hz, 1H); Tres protones intercambiables
50		565.12	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 200.13 MHz ; δ ppm) 1.28 (s, 9H); 1.50-1.69 (br m, 2H); 2.01-2.18 (br d, 2H); 2.23-2.42 (br t, 2H); 2.73-2.87 (br d, 2H); 3.00 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 7.12-7.27 (m, 2H); 7.42-7.53 (br m, 7H); 7.55 (d, J=8.04 Hz, 1H); 7.63 (dt, J ₁ =7.68 Hz, J ₂ =1.82 Hz, 1H); 8.07-8.19 (m, 3H); 8.34 (d, J=1.64 Hz, 1H); 8.38-8.44 (br d, 1H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
51		594.12	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 500.13 MHz ; δ ppm) 1.42 (s, 9H); 1.84-1.94 (brt, 2H); 2.33-2.40 (br d, 2H); 2.87 (s, 2H); 2.94-3.02 (br t, 2H); 3.57-3.63 (br d, 2H); 3.80 (s, 3H); 4.30 (s, 3H); 6.83 (d, J=8.50 Hz, 2H); 7.01 (d, J=8.50 Hz, 2H); 7.44-7.50 (m, 1H); 7.50-7.54 (m, 3H); 7.56 (d, J=8.10 Hz, 2H); 7.60 (d, J=8.00 Hz, 1H); 8.17 (dd, J ₁ =8.05 Hz, J ₂ =1.40 Hz, 1H); 8.23 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.35 (d, J=1.40 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
52		582.08	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 400.13 MHz ; δ ppm) 1.18 (s, 9H); 1.42-1.52 (brt, 2H); 1.98 (d, J=13.14 Hz, 2H); 2.18-2.28 (brt, 2H); 2.68-2.78 (s merged in m, 4H); 3.52 (s, 2H); 6.83 (t, J=8.61 Hz, 2H); 7.00-7.07 (m, 2H); 7.34-7.45 (m, 7H); 7.47 (d, J=8.01 Hz, 1H); 8.03 (d, J=7.99 Hz, 2H); 8.07 (d, J=8.58 Hz, 1H); 8.26 (s, 1H) Tres protones intercambiables
53		600.12	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD+TFA; 400.13 MHz ; δ ppm) 1.25-1.55 (s merged in m, 15H); 1.78-1.97 (m, 6H); 2.27 (d, J=14.32 Hz, 2H); 2.81-2.91 (s merged in m, 4H); 3.07-3.16 (br t, 1H); 3.49-3.56 (br d, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.23 (s, 2H); 6.79 (d, J=8.37 Hz, 2H); 7.48 (d, J=8.17 Hz, 1H); 7.54 (d, J=8.03 Hz, 2H); 8.05 (d, J=8.03 Hz, 1H); 8.19-8.25 (s merged in d, 3H) Dos protones están mezclados entre 6.94 y 7.03 Tres protones intercambiables
54		508.07	como sal de t-butil amina PMR : (Pyridine-d ₅ ; 400.13 MHz ; δ ppm) 1.01 (t, J=7.38 Hz, 3H); 1.17 (s, 9H); 1.27-1.43 (br m, 5H); 1.60-1.71 (br m, 3H) 1.71-1.80 (br m, 5H); 1.80-1.86 (br d, 2H); 2.42-2.52 (br t, 2H); 2.78-2.87 (br d, 2H); 3.03-3.12 (br t, 1H); 3.53 (s, 2H); 7.47 (d, J=8.13 Hz, 1H); 7.65 (d, J=7.92 Hz, 2H); 8.14 (d, J=8.10 Hz, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.39 (d, J=8.00 Hz, 2H) Tres protones intercambiables
55		564.12	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 1.26 (s, 9H); 1.53-1.61 (br t, 2H); 2.05-2.12 (br d, 2H); 2.22-2.29 (br t, 2H); 2.76-2.83 (br d, 2H); 2.84 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 7.13-7.20 (m, 3H); 7.20-7.25 (m, 2H); 7.43-7.53 (m, 7H); 7.56 (d, J=8.00 Hz, 1 H); 8.11 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.16 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.34 (d, J=1.30 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
56		571.15	como sal de t-butil amina PMR : (piridina $-\text{d}_5$; 400.13 MHz ; δ ppm) 1.18 (s, 9H); 1.27-1.40 (br m, 5H); 1.63-1.71 (brd, 1H); 1.71-1.87 (br m, 4H); 1.91-2.12 (br t, 2H); 2.48-2.58 (br t, 4H); 2.82-2.92 (br d, 2H); 3.03-3.12 (br t, 1H); 3.39 (s, 2H); 3.53 (s, 2H); 7.04-7.10 (m, 1H); 7.35 (d, J=7.71 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.17 Hz, 1H); 7.52 (t, J=7.63 Hz, 1H); 7.62 (d, J=7.95 Hz, 2H); 8.15 (d, J=7.19 Hz, 1H); 8.32 (d, J=1.12 Hz, 1H); 8.37 (d, J=8.00 Hz, 2H); 8.65 (d, J=3.80 Hz, 1H) tres protones intercambiables
57		500.12	como sal de t-butil amina PMR : ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$; 400.13 MHz ; δ ppm) 1.26 (s, 9H); 1.45 (d, J=6.00 Hz, 6H); 1.53-1.61 (m, 2H); 2.10-2.17 (br d, 2H); 2.35 (t, J=10.90 Hz, 2H); 2.72-2.81 (br d, 2H); 3.31 (s, 3H); 3.40 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 4.75 (septeto, J=6.10 Hz, 1H); 7.10 (d, J=8.85 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.06-8.12 (m, 3H); 8.23 (d, J=1.95 Hz, 1H) tres protones intercambiables
58		565.11	como sal de t-butil amina PMR : (piridina $-\text{d}_5$; 500.13 MHz ; δ ppm) 1.15 (s, 9H); 1.77 (t, J=10.85 Hz, 2H); 2.40-2.47 (br m, 4H); 2.84-2.87 (br d, 2H); 3.04 (s, 2H); 3.53 (s, 2H); 7.18-7.20 (br m, 1H); 7.45-7.60 (br m, 6H); 7.64-7.68 (br m, 3H); 8.20 (dd, $J_1=7.95$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 8.41-8.45 (br m, 3H); 8.63 (dd, $J_1=4.75$ Hz, $J_2=1.55$ Hz, 1H); 8.83 (d, J=1.75 Hz, 1H) tres protones intercambiables
59		556.18	como sal de t-butil amina PMR : ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.19 (t, J=7.05 Hz, 3H); 1.29 (s, 9H); 1.53-1.62 (br t, 2H); 2.00-2.10 (m, 1H); 2.10-2.16 (br d, 2H); 2.36 (t, J=10.85 Hz, 2H); 2.71 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.73-2.80 (br d, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.53 (q, J=7.05 Hz, 2H); 3.55-3.58 (br s, 4H); 3.62 (s, 2H); 7.39 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.49 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.02 (d, J=7.95 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.10 Hz, 1H) tres protones intercambiables
60		526.18	como sal de t-butil amina PMR : ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$; 400.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.64 Hz, 6H); 1.10 (d, J=6.08 Hz, 6H); 1.27 (s, 9H); 1.56-1.66 (br m, 2H); 1.99-2.08 (m, 1H); 2.07-2.14 (br d, 2H); 2.30-2.39 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.73-2.80 (br d, 2H); 3.38 (penteto J=1.64 Hz, 1H); 3.44 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 7.38 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.24 Hz, 2H); 8.02 (dd, $J_1=7.92$ Hz, $J_2=1.72$ Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.24 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.68 Hz, 1H) tres protones intercambiables

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
61		552.17	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.27 (s, 9H); 1.44-1.50 (br m, 2H); 1.57-1.69 (br m, 8H); 1.99-2.07 (m, 1H); 2.07-2.13 (br d, 2H); 2.32-2.39 (br t, 2H); 2.70 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.72-2.79 (br m, 2H); 3.40 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 3.81-3.86 (br m, 1H); 7.37 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.65 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.55 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
62		550.11	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.60 Hz, 6H); 1.28 (s, 9H); 1.56-1.64 (br m, 2H); 2.05 (septate, J=6.75 Hz, 1H); 2.09-2.16 (br d, 2H); 2.33-2.42 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.25 Hz, 2H); 2.75-2.82 (br d, 2H); 3.14 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 6.81 (d, J=3.35 Hz, 1H); 6.89 (t, J=3.65 Hz, 1H); 7.10 (d, J=5.25 Hz, 1H); 7.39 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.48 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.02 (dd, J ₁ =7.95 Hz, J ₂ =1.45 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.30 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
63		508.18	como sal de t-butil amina PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.01-0.06 (br m, 2H); 0.38-0.44 (br m, 2H); 0.64-0.73 (br m, 1H); 0.97 (d, J=6.65 Hz, 6H); 1.28 (s, 9H); 1.44 (d, J=6.70 Hz, 2H); 1.53-1.62 (br t, 2H); 2.05 (septeto, J= 6.85 Hz, 1H); 2.17-2.24 (br d, 2H); 2.27-2.37 (br t, 2H); 2.71 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.78-2.85 (br d, 2H); 3.63 (s, 2H); 7.40 (d, J=6.50 Hz, 1H); 7.49 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.02 (dd, J ₁ =7.90 Hz, J ₂ =1.65 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.10 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.60 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
64		567.16	como forma libre PMR : (CDCl ₃ +CD ₃ OD+D ₂ O; 500.13 MHz ; δ ppm) 0.97 (d, J=6.65 Hz, 6H); 1.45-1.53 (br dt, 2H); 1.77 (t, J=7.35 Hz, 2H); 2.04 (septeto, J=6.75 Hz, 1H); 2.10-2.16 (br d, 2H); 2.27 (t, J=10.70 Hz, 2H); 2.61 (t, J=7.30 Hz, 2H); 2.66-2.75 (br d mezclado con m, 8H); 3.57 (s, 2H); 3.74-3.80 (br t, 4H); 7.36 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.05 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.94 Hz, J ₂ =1.55 Hz, 1H); 8.10 (d, J=8.15 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.55 Hz, 1H) Un protón intercambiable

Ej. No.	Estructura	MS (ES+)	Datos de RMN
65		579.18	como sal de t-butilamina PMR : (CDCl ₃ ; 400.13 MHz ; δ ppm) 0.96 (d, J=6.64 Hz, 6H); 1.21 (s, 9H); 1.32-1.43 (br m, 4H); 1.60-1.76 (br m, 8H); 2.04 (septeto, J=6.84 Hz, 1H); 2.14-2.24 (br m, 8H); 2.61-2.68 (br m, 2H); 2.70 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.72-2.79 (br m, 2H); 3.58 (s, 2H); 7.36 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.44 (d, J=8.24 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.96 Hz, J ₂ =1.76 Hz, 1H); 8.08 (d, J=8.28 Hz, 2H); 8.20 (d, J=1.72 Hz, 1H) Tres protones intercambiables
66		565.23	como sal de t-butilamina PMR : (CDCl ₃ ; 400.13 MHz ; δ ppm) 0.96 (d, J=6.64 Hz, 6H); 1.20 (s, 9H); 1.30-1.41 (br m, 4H); 1.59-1.70 (br m, 2H); 1.83-1.91 (br s, 6H); 1.98-2.09 (m, 1H); 2.09-2.20 (br m, 6H); 2.70 (d, J=7.20 Hz, 2H); 2.71-2.83 (m, 4H); 3.57 (s, 2H); 7.36 (d, J=8.00 Hz, 1H); 7.43 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.01 (dd, J ₁ =7.92 Hz, J ₂ =1.68 Hz, 1H); 8.07 (d, J=8.20 Hz, 2H); 8.21 (d, J=1.64 Hz, 1H) Tres protones intercambiables

Actividad Biológica

[0295] Algunos de los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron por su eficacia *in vitro* e *in vivo* como se menciona a continuación.

a) Ensayo de unión a 35S-GTPγS

[0296] La unión a GTP-γ-³⁵S se realizó utilizando 5 μg de proteína de membranas celulares suspendida en 50 mM Tris-HCl pH 7,5 que contenía MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM y GDP 10 μM. El radioligando fue [³⁵S] GTP-γ-S 0,025 nM y se determinó la unión no específica en presencia de GTP-γ-S no radioactivo 10 μM. Los agonistas de los receptores S1 P se pueden discriminar en el ensayo de unión a [³⁵S] GTP-γ-S. S1P y los receptores agonistas mejoran la unión específica, mientras que los agonistas inversos la reducen. La estimulación máxima provocada por S1 P fue tomada como referencia para definir agonismo total o parcial y calcular la actividad intrínseca (i.a.) de los compuestos.

[0297] Los resultados típicos mostrados en la Tabla 1a indican que los compuestos de la invención son capaces de activar los receptores de S1 P1 con una potencia similar a la del propio S1P (es decir, con actividad intrínseca completa y a concentraciones nanomolares) sin afectar significativamente los receptores de S1 P2 y S1 P3.

[0298] La tabla 1b resume la mitad de la concentración efectiva máxima (EC₅₀) para los ejemplos de la presente solicitud.

[0299] Además, se estableció un ensayo de unión en células HEK293-EDG-1 sobre estas membranas utilizando [3H]dihidroS1P. Mediante el análisis de Scatchard se identificó un sitio de unión para [3H]dihidroS1P. Tanto S1P como dihidroS1P (un biometabolito de S1P) compiten con [3H]dihidroS1P en células HEK293 transfectadas con una IC₅₀ próxima a 5 ± nM y una capacidad máxima de unión B_{max} de 13 pmol/mg de proteína.

b) Evaluación de la linfopenia

[0300] La linfopenia se evaluó *in vivo*. Los experimentos se realizaron en ratones suizos en ayunas/no ayunas y/o: ratas Sprague Dawley, ratas Wistar, perros Beagle, monos Cynomolgus. Los compuestos se administraron por vía oral en suspensión en carboximetilcelulosa al 0,5-1% en agua (p/v). La sangre se recogió en animal anestesiado/no anestesiado (isoflurano al 4%) y las muestras se recogieron en tubos de vacío que contenían EDTA de 1 h 30 a 72 horas después de la administración para la medición de linfopenia.

[0301] Después de 10 minutos de agitación, las células se contaron usando el hemocitómetro ABC Vet (Scil vet animal Care) para roedores y perros o analizador de hematología ADVIA 120 para los monos. El efecto farmacodinámico se midió mediante la disminución de los linfocitos circulantes mediante el tratamiento de elementos de prueba en comparación con los parámetros hematológicos de los animales de control o frente a la predosificación en los mismos animales.

c) Evaluación de la actividad para la capacidad de bloqueo de hERG

[0302] Las células HEK293 se transfectaron de manera estable con el gen del receptor de hERG humano. Se realizaron pruebas de unión con 5 µg de membranas celulares que expresaban el canal de hERG resuspendidas en Hepes 10 mM pH 7,4, NaCl 135 mM, ácido DL-aspartico potasio 60 mM, EGTA 1 mM, MgCl₂ 0,8 mM, (D+) glucosa 10 mM, BSA al 0,01%, en un volumen final de 200 µl. Para la unión a [³H] dofetilida, el volumen de incubación fue de 200 µl y la incubación se realizó 60 minutos a temperatura ambiente bajo agitación continua. La unión no específica se estimó en presencia de astemizol 1 µM. La reacción se terminó mediante filtración a través de filtros Durapore BV de 1,2 µm prehumectadas en polietilenimina al 3% 10 minutos a temperatura ambiente. Los filtros se lavaron 2 veces con 250 µl de tampón Tris-HCl 25 mM pH 7,4 enfriado en hielo. La radiactividad unida al filtro se midió en un contador de centelleo líquido con 50 µl de líquido de centelleo. Se utilizó [³H] dofetilida a concentraciones en el intervalo de 5 nM.

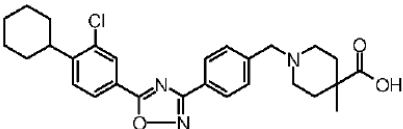
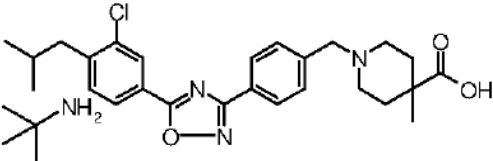
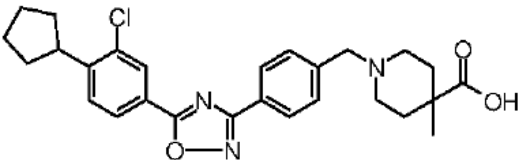
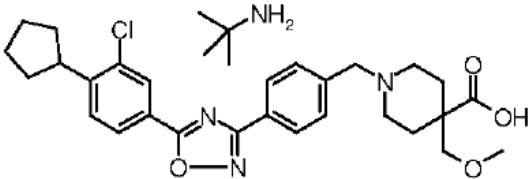
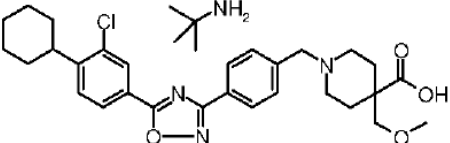
[0303] La unión a hERG investigada mediante el uso de [³H] dofetilida produce una Bmax = 3,09 pmoles/mg de proteína y una Kd = 4,24 nM.

[0304] No se detectó unión en membranas de células HEK293 de tipo salvaje.

[0305] Las tablas 1 (tabla 1a y 1b) y 2 muestran los resultados de las pruebas *in vitro* e *in vivo* en algunos de los compuestos representativos de la presente invención.

Tabla 1: Evaluación *in vitro*

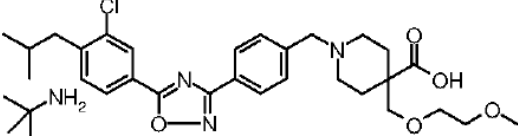
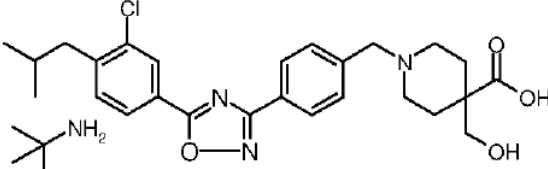
Tabla 1a:

Ej. No.	Estructura	EC50 (nM)			hERG (dofetilida) Ki (µM)
		EDG1	EDG3	EDG5	
1		<1	>1000	>1000	>10
2		<1	-	-	>10
7		<1	581	>1000	>10
9		<1	>1000	>1000	>10
10		<1	610	-	>10

11		<1	198	>1000	>10
12		<1	>1000	>1000	>10
13		<1	>1000	>1000	>10
14		<1	>1000	>1000	>10
5		<1	>1000	>1000	>10

Tabla 2: Evaluación *in vivo*

Ej. No.	Estructura	Linfopenia en ratas, % de linfopenia a dosis determinada a 24 horas	Especie
2		76% (0,3 mpk)	SD F
11		75% (0,3 mpk)	W F
12		66% (0,3 mpk)	W F

14		72% (0,3 mpk)	W M
15		69% (0,3 mpk)	SD F

W: Wistar SD: Sprague-Dawley M: Macho F: Hembra

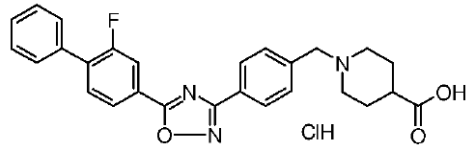
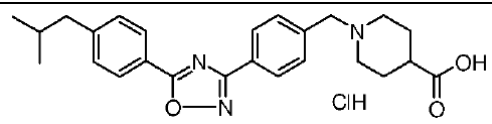
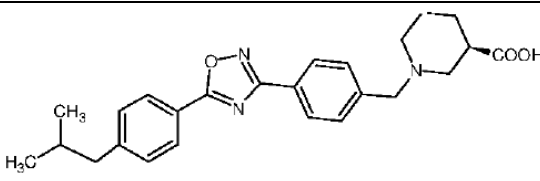
[0306] Los resultados anteriores muestran que los compuestos de la presente invención son agonistas de S1 P y tienen alta afinidad por los receptores EDG1 humanos ($EC_{50} \leq$ aproximadamente 2 nM). Los compuestos más preferidos de la invención tienen EC_{50} de menos de 1 nM. Los compuestos de la presente invención poseen una selectividad aproximadamente 500 veces para los receptores EDG1 más que para el receptor EDG3. Además, los compuestos de presente invención tienen una selectividad aproximadamente 400 veces para el receptor EDG1 más que el canal hERG y por lo tanto se espera que muestren un mejor perfil de efectos secundarios.

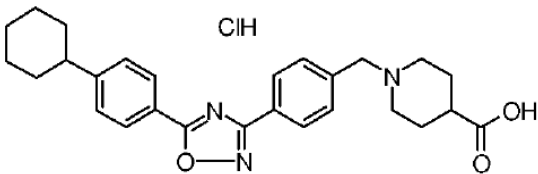
[0307] Se observó que los compuestos preferidos de la presente invención mostraban una actividad linfopénica *in vivo* cuando se administraban por vía oral a modelos animales. Más preferiblemente, los compuestos de la invención mostraban actividad linfopénica de más del 50% a las 8 horas y no se unían al canal hERG, incluso a una concentración tan alta como 5 μ M.

[0308] Lo más preferiblemente, los compuestos de la invención que poseían una EC_{50} de menos de 1 nM, tienen una selectividad > 1000 veces para el receptor EDG1 que para EDG3, mostraban actividad linfopénica *in vivo* de más del 50% a las 24 horas y no se unían a hERG incluso a una concentración tan alta como de 10 μ M.

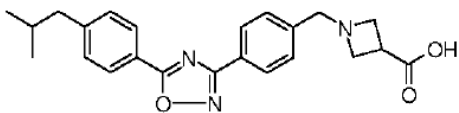
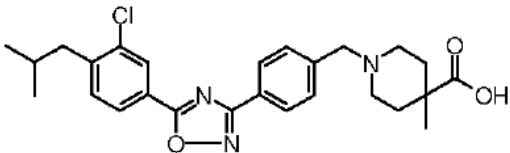
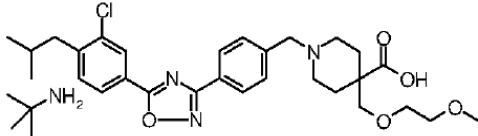
Ejemplos comparativos:

[0309] La siguiente tabla muestra que los derivados de carboxilato monosustituídos de WO2008/152149 son poco activos *in vitro* como agonista sobre el receptor EDG1 humano e ineficaces en la producción de linfopenia en modelo de rata.

	Ejemplos comparativos	EDG1 EC_{50} (nM)	Linfopenia en ratas, % de linfopenia a una dosis de 1 m.p.k./p.o	
			8 horas	24 horas
1	 Ejemplo XXVIII de WO2008/152149	11,7-19,8	18%	-54%
2	 Ejemplo XXXI de WO2008/152149	57,2	-25%	-101%
3	 Ejemplo XIL de WO2008/152149	56,6	-24%	-58%

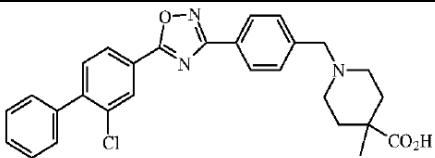
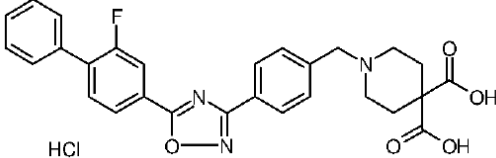
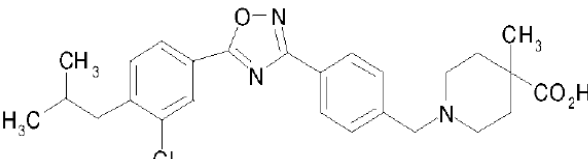
4	 Ejemplo XXXVI de WO2008/152149	13,9	2%	-57%
---	---	------	----	------

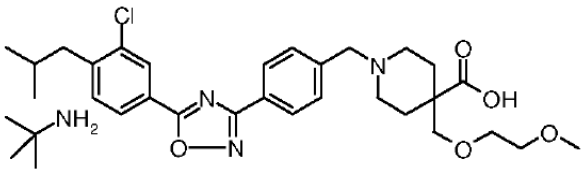
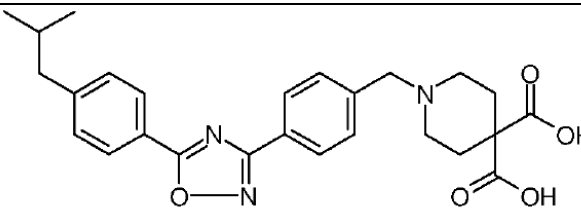
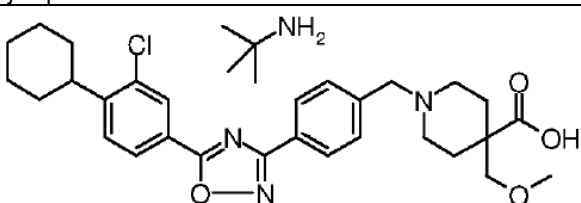
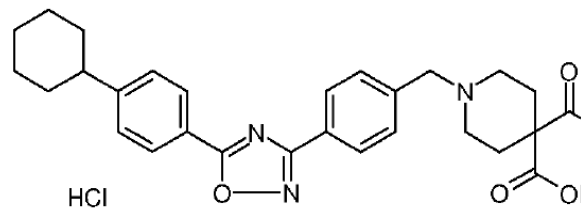
[0310] Además, los compuestos preferidos de la presente invención también muestran una biodisponibilidad excelente. La comparación con un compuesto de WO2003105771 se muestra en la tabla siguiente:

	Estructura	Parámetros farmacocinéticos en ratón suizo después de la administración oral (1 mg/kg p.o.) (n = 4)	
		C _{max} (ng/ml)	AUC _(0-48h) (ng/ml*h)
Compuesto comparativo 5	 Ejemplo 1 de WO2003105771	495	4530
Ejemplo 3		798	13111
Ejemplo 14		843	9241

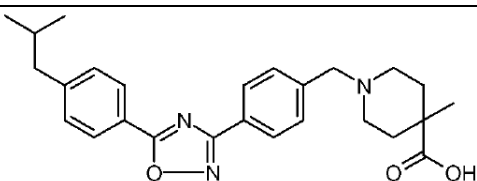
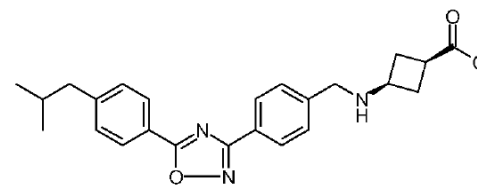
5

[0311] A partir de los valores de ED₅₀ *in vivo* a continuación parece que los derivados de monocarboxilato disustituidos representativos de la presente invención presentan una mejor actividad de linfopenia *in vivo* sobre sus correspondientes dicarboxilatos homólogos descritos en WO 2008/152149:

		ED ₅₀ (EDG1) (en ratones)
Ejemplo 8		0,1 mg/kg
Ejemplo comparativo 6	 Ejemplo 3 de WO2008/152149	0,4 mg/kg
Ejemplo 3		0,2 mg/kg

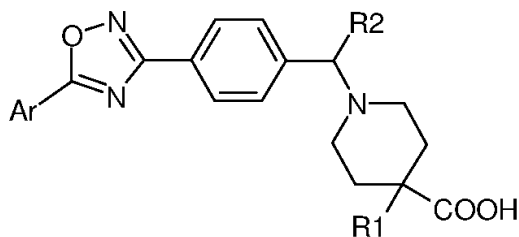
Ejemplo 14		0,2 mg/kg
Ejemplo comparativo 7	 Ejemplo 1 de WO2008/152149	1,8 mg/kg
Ejemplo 10		0,2 mg/kg
Ejemplo comparativo 8	 HCl Ejemplo 37 de WO2008/152149	10 mg/kg

[0312] Los compuestos de la invención muestran un mejor perfil de actividad in vivo sobre sus correspondientes homólogos de WO 2007/132307, tal como lo demuestra a continuación:

		ED50 (EDG1)
Compuesto de la invención		40% a 1 mg/kg
Ejemplo comparativo 9	 Ejemplo 7 de WO2007/132307	Inactivo a 1 mg/kg

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

en el que:

Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquilo, cicloalquilo, -O-alquilo, arilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, -O-alquilo, arilo pueden estar sustituidos adicionalmente con halógeno, OH, O-alquilo, CN, NH₂, NH-alquilo, N-(alquilo)₂, o alquilo;

R1 representa -X-(Y)_n

en el que

- X se selecciona entre -alquilo-, -alqueno-, -alquino-, -arilo-, -alquilarilo-

Cada Y, idéntico o diferente, se selecciona entre H, OH, halógeno, -O-alquilo, -O-alquilarilo, -O-alquil-O-alquilo, -O-arilo, heteroarilo, -O-aril(O-alquilo), -O-cicloalquilo, -cicloalquilo, heterociclilo;

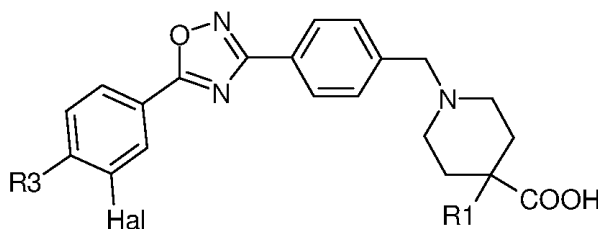
n es de 1 a 3;

R2 se selecciona entre H, alquilo;

o uno de sus isómeros o sales del mismo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo fenilo disustituido.

3. Compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, de fórmula (II):



(II)

en el que:

R1 se define como en la reivindicación 1;

R3 se selecciona entre halógeno, arilo, cicloalquilo, alquilo y -O-alquilo;

Hal representa un átomo de halógeno.

4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R1 se selecciona entre:

metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, vinilo, alilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, etoxietoxietilo, fenilo, bencilo, benciloximetilo, benciloxietilo, -CH₂-[Ph(o-F)], -CH₂-[Ph(m-F)], -CH₂-[Ph(p-F)], -CH₂-[Ph(o-OMe)], -CH₂-[Ph(m-OMe)], o -CH₂-[Ph(p-OMe)], metoxibutilo, metoxietoximetilo, metoxietoxietilo, -CH₂-[Ph(o,o-F₂)], -CH₂-[Ph(m-CF₃)], -CH₂-furilo, -CH₂-piridilo, (2-metoxi-fenoxi)-etilo, 4-metoxi-bencilo, isopropoximetilo, ciclopentiloximetilo, tiofen-2-ilmetilo, ciclopropilmetilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo.

5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R2 es H.

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R3 se selecciona entre fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo, isopropoxi.

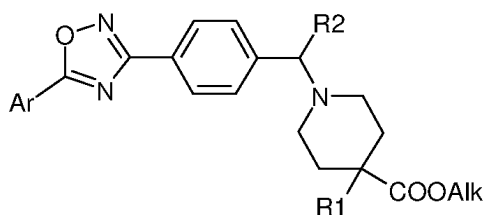
7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona entre:

- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- 5 ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-etilpiperidin-4-carboxílico
- 10 ácido 4-alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-propilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- 15 ácido 4-Alil-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-propilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
- ácido 4-Benciloximetil-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
- ácido 4-Benciloximetil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
- 20 ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-fenilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 4-Bencil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- 25 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etilpiperidin-4-carboxílico
- 30 ácido 1-{4-[5-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-butil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2,6-difluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutil-piperidin-4-carboxílico
- 35 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropil-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-trifluorometilbencil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-furan-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidin-4-carboxílico
- 40 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-4-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(4-terc-Butil-3-cloro-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
- 45 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidin-4-carboxílico
- ácido 4-Alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- 50 ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidin-4-carboxílico
- ácido 4-Bencil-1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- 55 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoxi metil-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentiloximetilpiperidin-4-carboxílico
- 60 ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilmetilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperidin-4-carboxílico
- 65 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona entre:

- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- 5 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- sal sódica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- sal de arginina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- 10 sal potásica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclopentilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- 15 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-etilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 4-alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}piperidin-4-carboxílico
- 20 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-propilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
- 25 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 4-Alil-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
- 30 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-propilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 4-Benciloximetil-1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
- 35 sal de terc-butilamina del ácido 4-Benciloximetil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-hidroximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-fenilpiperidin-4-carboxílico
- 40 sal de terc-butilamina del ácido 4-Bencil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- 45 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- 50 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Clorobifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-Isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
- 55 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-butyl)-piperidin-4-carboxílico
- sal potásica del ácido 1-{4-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]bencil}-4-(2-metoxietoximetil)piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-carboxílico
- 60 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2,6-difluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isobutil-piperidin-4-carboxílico
- 65 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropil-piperidin-4-carboxílico

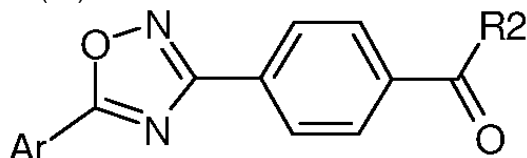
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(3-trifluorometilbencil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-4-furan-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- 5 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-piperidin-4-carboxílico
- 10 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-4-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
- 15 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(4-terc-Butil-3-cloro-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-propil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metil-piperidin-4-carboxílico
- 20 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-metoxietoximetil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 4-Alil-1-{4-[5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
- 25 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- 30 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-etil-piperidin-4-carboxílico
- 35 sal de terc-butilamina del ácido 4-Bencil-1-{4-[5-(2-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-ciclohexil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- 40 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isopropoxi-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-metoximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(2-Cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-(2-etoxi-etoximetil)-piperidin-4-carboxílico
- 45 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-isopropoximetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopentiloximetilpiperidin-4-carboxílico
- 50 sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-tiofen-2-ilmetilpiperidin-4-carboxílico
- sal de terc-butilamina del ácido 1-{4-[5-(3-Cloro-4-isobutil-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-bencil}-4-ciclopropilmetilpiperidin-4-carboxílico
- o uno de sus isómeros.
- 55 9. Proceso de preparación de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende saponificar un compuesto de fórmula (III)



(III)

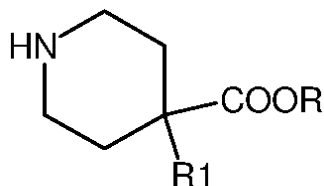
en el que Ar, R2, R1 se definen como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y Alk representa un grupo alquilo C1-C6, opcionalmente seguido de la formación de la sal de adición deseada.

10. Proceso de preparación de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

con un compuesto de fórmula (VIII)

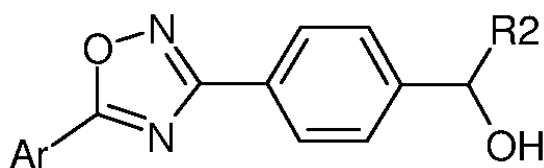


(VIII)

en el que Ar, R2, R1 se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y R puede ser alquilo, opcionalmente seguido por la formación de la sal de adición deseada.

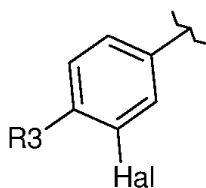
11. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, que comprende además la etapa adicional de aislar el compuesto obtenido.

12. Compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en el que R2 se selecciona entre H, alquilo y Ar representa un grupo de fórmula



(X)

en el que Hal representa un átomo de Cl y R3 se selecciona entre halógeno, arilo, cicloalquilo, alquilo.

- 5 13. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de rechazo del trasplante, rechazo del injerto de tejidos, trastornos inmunológicos, enfermedades autoinmunes, uveítis autoinmune, isquemia, afecciones inflamatorias y afecciones inflamatorias crónicas, que incluyen artritis reumatoide, asma, polinosis, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, miocarditis, dermatitis atópica, leucemias linfocíticas, linfomas, sepsis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, enfermedades inflamatorias del intestino, diabetes mellitus, glomerulonefritis, aterosclerosis, fallo multiorgánico, neumonía, lesión por isquemia-reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección asociada con la inflamación, inflamación viral, hepatitis, bronquitis crónica, enfermedad granulomatosa, así como trastornos relacionados con la alteración de la integridad vascular, cáncer, u otros trastornos.
- 10 14. Combinación que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con un inmunosupresor, incluyendo esteroides adrenocorticales, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, inhibidores de calcineurina, anticuerpos de bloqueo del receptor de IL-2, anticuerpos que agotan las células T u otras células inmunitarias, anti-TNF, micofenolato, inhibidores de mTOR.
- 15 15. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.