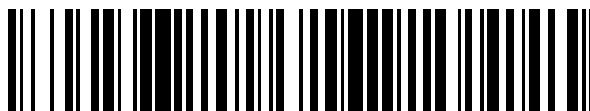


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 148**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2014 PCT/EP2014/003086**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15090496**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2014 E 14799674 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 3083591**

54 Título: **Derivados de N1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxo-2-metilpropionil)-piperidina como inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa**

30 Prioridad:

17.12.2013 EP 13005865

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2018

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

BUCHSTALLER, HANS-PETER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 665 148 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

Derivados de N1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxo-2-metilpropionil)-piperidina como inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina que inhiben la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), a composiciones farmacéuticas que los comprenden, a procesos para su preparación y a su uso en terapia para el tratamiento de cánceres.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 La piruvato deshidrogenasa quinasa (también denominada complejo piruvato deshidrogenasa quinasa, PDC quinasa o PDHK) es una enzima quinasa que actúa para inactivar la enzima piruvato deshidrogenasa mediante su fosforilación usando ATP.

- 15 La PDHK participa, por tanto, en la regulación del complejo piruvato deshidrogenasa del cual la piruvato deshidrogenasa es el primer componente. Tanto la PDHK como el complejo piruvato deshidrogenasa se localizan en la matriz mitocondrial de eucariotas. El complejo actúa convirtiendo el piruvato (un producto de la glucólisis en el citosol) en acetil-CoA, que posteriormente se oxida en la mitocondria para producir energía en el ciclo del ácido cítrico. Mediante la regulación por disminución de la actividad de este complejo, la PDHK disminuirá la oxidación del piruvato en las mitocondrias y aumentará la conversión de piruvato a lactato en el citosol.

La acción opuesta de la PDHK, concretamente la desfosforilación y activación de la piruvato deshidrogenasa, está catalizada por una fosfoproteína fosfatasa denominada piruvato deshidrogenasa fosfatasa.

- 20 (La piruvato deshidrogenasa quinasa no debe confundirse con la quinasa 1 dependiente de fosfoinosítido, que también se conoce a veces como «PDK1»).

Existen cuatro isoenzimas conocidas de la PDHK en humanos: PDHK1 a PDHK4.

- 25 Algunos estudios han demostrado que las células que carecen de insulina (o que son insensibles a la insulina) sobreexpresan PDHK4. Como consecuencia, el piruvato formado a partir de la glucólisis no se puede oxidar, lo que conduce a una hiperglucemia debido al hecho de que la glucosa en sangre no se puede usar de forma efectiva. Por tanto, varios fármacos van dirigidos a PDHK4 con la esperanza de poder tratar la diabetes de tipo II.

- 30 La PDHK1 ha mostrado tener una mayor actividad en células cancerosas hipóxicas debido a la presencia de HIF-1. La PDHK1 desvía el piruvato del ciclo del ácido cítrico y mantiene vivas las células hipóxicas. Por tanto, la inhibición de la PDHK1 se ha sugerido como terapia antitumoral puesto que PDHK1 previene la apoptosis en estas células cancerosas. De forma similar, se ha demostrado que la PDHK3 se sobreexpresa en líneas celulares de cáncer de colon. Los tres inhibidores propuestos son AZD7545 y dicloroacetato, que se unen a PDHK1, y radicol, que se une a PDHK3.

El aumento de PDC en la forma activa mediante la inhibición de la actividad PDHK es una diana farmacológica para la diabetes, cardiopatías y cáncer.

- 35 Aicher y col., J. Med. Chem. 43 (2000) 236-249, describen amidas secundarias del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxo-2-metilpropiónico como inhibidores de la PDHK.

- 40 En el documento EP 2 345 629 A1 se describen inhibidores de PDHK que se consideran útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con trastornos de la utilización de la glucosa, por ejemplo, diabetes (p. ej., diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, etc.), síndrome de resistencia a insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia e hiperlactacidemia. Además, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de las complicaciones diabéticas (p. ej., neuropatía, retinopatía, nefropatía, cataratas, etc.). Asimismo, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades causadas por un aporte limitado a los tejidos de sustratos energéticos, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, dislipidemia y aterosclerosis. Adicionalmente, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de la isquemia cerebral o apoplejía cerebral. Además, un inhibidor de PDHK se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mitocondriales, encefalopatía mitocondrial, cáncer y similares. También se considera útil para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión pulmonar.

Bibliografía:

Wikipedia, pyruvate dehydrogenase kinase;

T.E. Roche y col., Cell. Mol. Life Sci. 64 (2007) 830-849;

A. Kumar y col., Chemico-Biological Interactions 199 (2012) 29-37;

I. Papandreou y col., Int. J. Cancer: 128, 1001-1008 (2011);

5 G. Sutendra y col., frontiers in oncology, 2013, vol. 3, 1-11.

La invención tenía el objeto de encontrar compuestos nuevos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan usarse para la preparación de medicamentos.

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.

10 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I que inhiben la PDHK, preferiblemente PDHK2, a composiciones que comprenden estos compuestos y a procesos para el uso de los mismos para el tratamiento de dolencias y enfermedades inducidas por PDHK.

Asimismo, los compuestos de fórmula I se pueden usar para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de PDHK. Además, son especialmente adecuados para su uso en métodos diagnósticos para enfermedades en conexión con la actividad incontrolada o alterada de PDHK.

15 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

20 La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante análisis *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos, tal como anti-IgM, induzcan una respuesta celular como por ejemplo la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. El análisis *in vitro* se puede realizar usando células en cultivo procedentes de la sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

25 La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es normalmente suficiente para reducir la población celular no deseada en el tejido diana, a la vez que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta conseguir una reducción considerable, por ejemplo al menos aproximadamente una reducción del 50 % en la carga de células, y puede continuarse esencialmente hasta que no se detecten más células no deseadas en el organismo.

TÉCNICA PREVIA

35 En el documento EP 2 345 629 A1 se describen derivados de fluoreno como inhibidores de PDHK para el tratamiento de enfermedades como la diabetes y el cáncer.

En el documento WO 2012/082947 se describen otros derivados de pirazol para su uso como agonistas de TGR5.

En el documento WO 2012/062783 se describe la preparación de derivados de pirazolilaminopirimidina para su uso como moduladores de LRRK2.

40 En el documento WO 2012/058127 se describe la preparación de derivados de fenilmetil-piperidinil-triazolil-piridinil-indazol.

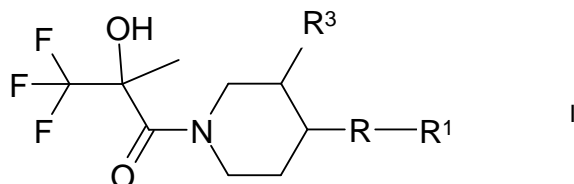
En el documento WO 2011/143057 se describe la preparación de pirazoles y triazoles sustituidos como nuevos inhibidores de la prolilcarboxipeptidasa.

En el documento WO 2008/083238 se describen derivados y análogos de piperidiniltiazol sustituidos para el tratamiento de la diabetes y trastornos metabólicos.

En el documento US 6 979 686 B1 se describen heteroarilpirazoles como inhibidores de la quinasa p38.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



5 donde

R indica pirazol-diilo, imidazol-diilo, isoxazol-diilo o triazol-diilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está monosustituido por R²,

R¹ indica (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet, A o Cic,

R² indica A', metoxi, hidroximetilo, COOA', CN, COOH, CONH₂ u OH,

10 R³ indica H, A', COOA' o CN,

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, A, CN, OA, [C(R⁵)₂]_pOH, [C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NO₂, [C(R⁵)₂]_pCOOR⁵, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, [C(R⁵)₂]_pSO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA, O[C(R⁵)₂]_mN(R⁵)₂, NR⁵COOA, NR⁵CON(R⁵)₂ y/o COA,

15 Het indica un heterociclo mono o bicíclico saturado, no saturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN, OA, [C(R⁵)₂]_pOH, [C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NO₂, [C(R⁵)₂]_pCOOR⁵, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, [C(R⁵)₂]_pSO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA, O[C(R⁵)₂]_mN(R⁵)₂, NR⁵COOA, NR⁵CON(R⁵)₂ y/o COA,

Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por OH,

20 A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴,

R⁴ indica F, Cl u OH,

R⁵ indica H o A',

25 A' indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,

Hal indica F, Cl, Br o I,

m indica 1, 2, 3 o 4,

n indica 0, 1 o 2,

p indica 0, 1, 2, 3 o 4

30 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

La invención también se refiere a las formas óptimamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

Además, esta memoria descriptiva se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

5 El término solvatos de los compuestos se refiere a aducciones de moléculas de solvente inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos.

Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales.

El término «derivados farmacéuticamente aceptables» se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los denominados compuestos profármacos.

10 Como se usa en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término «profármaco» significa un derivado de un compuesto de fórmula I que se puede hidrolizar, oxidar o hacer reaccionar de alguna otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, especialmente un compuesto de fórmula I. Entre los ejemplos de profármacos se incluyen, pero sin limitaciones, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En determinadas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquilo menores del ácido carboxílico. Los ésteres carboxilato se forman convenientemente mediante esterificación de cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar normalmente usando métodos bien conocidos, como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6.^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y en Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

La expresión «cantidad eficaz» indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano la respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o un médico.

25 Además, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias:

mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también reducción de la progresión de una enfermedad, afección o trastorno.

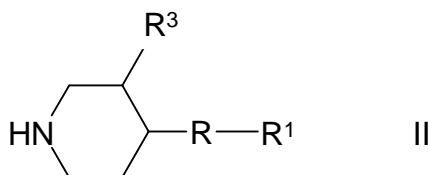
La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

30 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

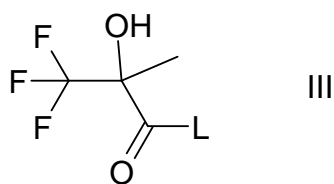
35 El término «tautómeros» se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y puede ser diferente dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sales de los mismos y a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, farmacéuticamente aceptables, caracterizados porque un compuesto de fórmula II



40 en el que R, R¹ y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

reacciona con un compuesto de fórmula III



en el que L indica Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente de forma funcional,

y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 5 Anteriormente y a continuación, los radicales R, R¹ y R³ tienen los significados indicados para la fórmula I, siempre que no se establezca expresamente otra cosa.

A indica alquilo, sin ramificar (lineal) o ramificado y con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A preferiblemente indica metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, también además pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A indica preferiblemente alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes puede estar sustituido por átomos de N y/u O y en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴.

- 15 A muy en particular preferiblemente indica alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Además, A indica preferiblemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o CH₂CH₂OCH₃.

- 20 Cic indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente no sustituido o monosustituido por OH.

A' indica alquilo, sin ramificar (lineal) o ramificado y con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C. A' preferiblemente indica metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, también además pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A' muy en particular indica preferiblemente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, en el que 1-3 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

R² indica preferiblemente A', metoxi o hidroximetilo, en particular preferiblemente H, metilo o trifluorometilo.

- 30 R³ indica preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo o trifluorometilo, en particular preferiblemente H, metilo o trifluorometilo.

R⁵ preferiblemente indica H o metilo.

Ar indica preferiblemente o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonyl)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonylfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-

diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

- 5 Ar además preferiblemente indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, A, CN y/o OA.

Independientemente de otras sustituciones, Het indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Independientemente de otras sustituciones, Het puede por tanto indicar también, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het preferiblemente indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN y/o OA.

- 35 Hal preferiblemente indica F, Cl o Br, pero también I, en particular preferiblemente F o Cl.

A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y pueden, por tanto, darse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

- 40 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden estar expresados por las subfórmulas la a le siguientes, que se ajustan a la fórmula I y en las que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado por la fórmula I, pero en las que

en la R² indica A', metoxi o hidroximetilo;

- 45 en lb R³ indica H o A';

en lc Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, CN y/u OA;

- 50 en ld Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN y/u OA;

en le	R	indica pirazol-diilo, imidazol-diilo, isoxazol-diilo o triazol-diilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está monosustituido por R ² ,
	R ¹	indica (CH ₂) _n Ar, (CH ₂) _n Het, A o Cic,
	R ²	indica A', metoxi o hidroximetilo,
5	R ³	indica H o A',
	Ar	indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con Hal, A, CN y/u OA,
10	Het	indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN y/u OA,
	Cic	indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por OH,
15	A	indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH o CH ₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R ⁴ ,
	R ⁴	indica F, Cl u OH,
	A'	indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,
	Hal	indica F, Cl, Br o I,
20	n	indica 0, 1 o 2,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

25 Los compuestos de fórmula I y también las materias primas para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se*, que no se mencionan en este documento con mayor detalle.

30 Los compuestos de partida para la preparación de compuestos de fórmula I son conocidos en general. Si son nuevas, sin embargo, se pueden preparar por métodos conocidos *per se*.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente mediante la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

35 En los compuestos de fórmula III, L indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente, como por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o un alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o -p-tolilsulfoniloxi).

La reacción se realiza generalmente en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica, como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina.

40 También puede ser favorable la adición de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato u otra sal o ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetil-amonio hexafluoro fosfato [HATU; reactivo de acoplamiento] o en presencia de 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina.

Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción está entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

5 Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Se da especial preferencia a acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

Sales y otras formas farmacéuticas

15 Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en sus formas finales no salinas. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la materia. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no represente una restricción.

40 Adicionalmente, entre las sales de base de los compuestos según la invención se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque no se pretende que esto represente una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), aunque no se pretende que esto represente una restricción.

55 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos con nitrógeno básico se pueden cuaternizar usando agentes como haluros de alquilo(C₁-C₄), por ejemplo metilo, etilo, isopropilo y cloruro, bromuro y yoduro de terc-butilo; sulfatos de dialquilo(C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo(C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo(C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Usando estas sales pueden prepararse tanto compuestos hidrosolubles como liposolubles según la invención.

Entre las sales farmacéuticas preferidas mencionadas anteriormente se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

- 5 Se da particular preferencia a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas de sales con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por lo demás se corresponden con las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en algún aspecto de sus correspondientes formas de sales con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también incluye sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, bifosfato, disodio y trihidrocloruro, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» en la conexión presente se refiere a un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en especial si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Isótopos

Se pretende además que un compuesto de fórmula I incluya sus formas marcadas con isótopo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se ha sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo natural. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de la fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Se puede usar un compuesto de fórmula I marcado con isótopo de diversas formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo dentro del cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución en tejidos de medicamento y/o sustrato. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son especialmente preferidos debido a su sencilla preparación y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), a un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en dosis más bajas o un aumento de la semivida *in vivo*, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la

parte de preparación en el presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

También se puede incorporar deuterio (^2H) en un compuesto de fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que es consecuencia del intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente tiene como consecuencia una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa, por tanto, una reducción de la velocidad de rotura de enlaces limitantes de la velocidad. Si la rotura de enlaces se produce en una región de punto de silla o en sus proximidades a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, los cocientes de distribución de productos se pueden alterar de forma sustancial. Como explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar considerablemente y tiene como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la materia intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos, conservando a la vez las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles del metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con mejor estabilidad a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen de este modo mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de fórmula I, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida ($t_{1/2}$) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{m\acute{a}x}$), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de reducción del aclaramiento, dosis y costes de materiales.

Lo siguiente está destinado a ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado al cual ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta el 100 % como consecuencia de un intercambio de hidrógeno deuterio de este tipo.

El intercambio de hidrógeno deuterio en un compuesto de fórmula I también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si aparece un metabolito tóxico por escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación en particular no es un paso determinante de la velocidad. Se puede encontrar más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno deuterio por ejemplo en Hanzlik y col., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider y col., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette y col, Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, y Jarman y col. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis, o parte de la dosis, diaria como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular,

intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

10 Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

15 Las capsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de llenado. Asimismo, puede añadirse un desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

20 Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, pensarse directamente para obtener los comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o prensado en seco. Puede haber una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

45 Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada del compuesto. Los siropes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden, asimismo, añadirse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes como, por ejemplo, aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otro aromatizante artificial y similares.

55 Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se prolongue o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas

unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o poli-
10 (óxido de etileno)polilisina sustituido con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además unirse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

20 Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación abarcan vapores o polvos finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o en aerosol.

40 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección,
45 inmediatamente antes de que sea necesario su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

50 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y es determinada finalmente por el doctor o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis única al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto según la invención *per se*. Puede asumirse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

Un tratamiento combinado de este tipo se puede conseguir con la ayuda de una dispensación simultánea, consecutiva o independiente de los compuestos individuales del tratamiento. Los productos combinados de este tipo emplean los compuestos según la invención.

La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) compuesto de envases independientes de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

El conjunto comprende contenedores adecuados, como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede, por ejemplo, comprender ampollas independientes, cada una con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

«Tratar» según se usa en este documento, significa un alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la ralentización o cese de la progresión adicional o empeoramiento de estos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

El término «cantidad eficaz» en conexión con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, totalmente o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión adicional o empeoramiento de estos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en este documento, como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer o afecciones metabólicas.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe la PDHK en una célula, como por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la PDHK en una célula en un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 99 %, en comparación con la actividad de la PDHK en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente de 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosis unitaria tanto para administración oral como parenteral.

45 USO

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento del cáncer, diabetes e isquemia cardíaca.

Asimismo, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento del síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial.

La presente invención se refiere específicamente a métodos para el tratamiento o prevención del cáncer, diabetes e isquemia cardíaca, que comprenden la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por PDHK o una afección inducida por PDHK en un mamífero, en el cual en este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede ser determinada por la persona experta en la materia sin excesivo esfuerzo.

La expresión «enfermedades o afecciones inducidas por PDHK» se refiere a situaciones patológicas que dependen de la actividad de la PDHK. Entre las enfermedades asociadas con la actividad de PDHK se incluyen cáncer, diabetes e isquemia cardíaca.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de enfermedad en las que la inhibición, regulación y/o inhibición de la modulación de PDHK tiene un papel.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para la inhibición de PDHK.

Los cánceres representativos para los que son útiles los compuestos de fórmula I para su tratamiento o prevención incluyen, pero sin limitaciones, cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores en la sangre.

Asimismo, los correspondientes cánceres para los que los compuestos de fórmula I son útiles para su tratamiento o prevención incluyen cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilson, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y de tiroides.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer.

En especial preferiblemente la presente invención se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o alternada con la administración de al menos un fármaco activo distinto.

Los compuestos descritos de fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluidos agentes anticancerosos. Como se usa aquí, el término «agente anticanceroso» se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para los fines de tratamiento del cáncer.

El tratamiento anticanceroso definido anteriormente se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I descritos en este documento, cirugía convencional o radioterapia o terapia farmacológica. Dicha terapia farmacológica, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de lo siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carbocuuona;

apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromán, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Compuestos de platino

como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

5 lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes que alteran el ADN

como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina;

amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

Inhibidores de la topoisomerasa

10 como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán;

amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos

como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

15 Antimetabolitos

como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

Antibióticos anticancerosos

20 como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorrubicina, plicamicina;

aclarubicina, peplomicina, pirarrubicina;

Hormonas/antagonistas

25 como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona, fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol;

acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiostanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de la aromataasa

30 como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona;

formestano;

Moléculas pequeñas inhibidoras de quinasas

como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;

35 afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantini, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib,

tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib⁴, S-malato de cabozantinib^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², ciptatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizadores

como metoxsaleno³; porfímero sódico, talaporfina, temoporfina;

5 Anticuerpos

como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};

10 catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilatumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹,

tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

Citoquinas

como aldesleuquina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3};

celmoleuquina, tasonermina, teceleuquina, oprelvequina^{1,3}, interferón beta-1a recombinante⁴;

15 Fármacos conjugados

como denileuquina diftotox, ibritumomab tiuxetán, iobenguano 123I, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept;

cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};

20 Vacunas

como sipuleucel³; vitespen³, emepipimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴;

Varios

25 alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolímús, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofirano, tamibaroteno, temsirolímús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat; celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peritinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolímús, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gendicina⁴, picibanilo⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴;

30 ¹ **DCI Prop.** (Denominación Común Internacional Propuesta)

² **DCI Rec.** (Denominación Común Internacional Recomendada)

³ **USAN** (United States Adopted Name [Nombre adoptado en Estados Unidos])

⁴ **no DCI.**

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:

35 ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado),
40 EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (etil acetato),

Et₂O (diel éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LC (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter metil terc-butílico), NaHCO₃ (bicarbonato sódico), NaBH₄ (borohidruro sódico), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), tR (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

10 Abreviaturas:

GST = Glutación-S-transferasa

FRET = Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia

HTRF® = (Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo)

HEPES = Tampón ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin etanosulfónico

15 DTT = Ditiotreitól

BSA = Albúmina sérica bovina

CHAPS = 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato

Prueba de actividad bioquímica de PDHK2: ensayo de inactivación de PDC

20 El ensayo de actividad bioquímica de PDHK2 se basa en la inactivación de PDC a través de la fosforilación de PDHK2. El ensayo se realiza en dos etapas: la reacción enzimática de PDHK2 en la que la PDC aislada es fosforilada por PDHK2 con ATP como cosustrato y el ensayo de actividad PDC en el que el piruvato y NAD se convierten en acetil-CoA y NADH. La actividad PDC se correlaciona con el aumento de NADH y por tanto es detectable directamente a través del aumento de la señal de fluorescencia (excitación: 340 nm, emisión: 450 nm).
 25 La inhibición de PDHK2 tiene como consecuencia un estado de fosforilación más bajo y por tanto una menor disminución de la actividad de PDC y un mayor aumento en la señal de fluorescencia de NADH.

El ensayo de inactivación de PDC se realiza en placas de microtitulación Greiner de 384 pocillos y se usa para la detección de alto rendimiento. Se incuban 4 µl de PDHK2 (humana, recombinante, Carna Bioscience, concentración final: 10 ng/µl a 137 nM) y PDC (aislada de corazón de cerdo, Sigma-Aldrich, concentración final: 20 mU/ml) en ausencia o presencia del compuesto problema (10 concentraciones de dilución) durante 30 min a temperatura ambiente en tampón quinasa (tampón fosfato de potasio 15 mM, pH 7,0; KCl 60 mM; DTT 1,5 mM; MgCl₂ 2,5 mM; BSA 0,0125 % (p/v); Pluronic F-68 0,125 %). La reacción quinasa se inicia mediante la adición de 4 µl de solución sustrato ATP (c.f. 5 µM en el tampón quinasa). Después de 30 min de incubación a 37 °C se añadieron 40 µl de solución de reacción PDC (Tris/HCl 100 mM, pH 7,8; EDTA 0,5 mM, MgCl₂ 1 mM; NaF 50 mM; coenzima A 0,25 mM; piruvato 5 mM, NAD 1 mM; DTT 5 mM, pirofosfato de tiamina 1 mM). La primera medición de la fluorescencia se realiza en un lector Envision de Perkin Elmer (excitación: 340 nm, emisión: 450 nm). La reacción se incubó durante 45 min a temperatura ambiente. Después se realiza una segunda medición de la fluorescencia y se calcula la actividad PDC mediante la diferencia entre ambas mediciones. Como valor total para el ensayo de PDHK2 se usa la reacción de PDHK2 sin inhibidor. El valor cero farmacológico usado es DCA (Sigma-Aldrich) a una concentración final de 3 mM. Los valores de inhibición (IC₅₀) se determinaron usando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Calorimetría de titulación isotérmica

Las mediciones de calorimetría de titulación isotérmica (ITC por sus siglas en inglés) se realizaron con un microcalorímetro VP-ITC (Microcal, LLC / GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Suecia). Las titulaciones en general se realizaron titulando la proteína (50 µM) al compuesto problema (5 µM) en inyecciones de 12 µl. Todos los experimentos de unión se realizaron a 30 °C. En general, los compuestos problema se diluyeron a partir de soluciones madre de DMSO en el tampón de medición con una concentración final máxima del 1 % de DMSO. El tampón de medición era HEPES 20 mM, KCl 135 mM, TCEP 1 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 15 mM, pH 7,5. La PDHK2 humana (12-407) se produjo en *E. coli* como proteína con etiqueta His y se purificó mediante cromatografía de afinidad. La etiqueta se eliminó mediante proteólisis específica de lado. Antes de la titulación, el tampón de

5 proteína se cambió por el tampón de medición que contenía la misma concentración de DMSO que la dilución del compuesto problema. El análisis de los datos de la ITC se realizó usando el software de calorimetría Origin 7 del mismo proveedor. Para la mayoría de las mediciones se asumió un modelo de unión de un único sitio de unión. Según el modelo matemático aplicado es posible calcular la constante de unión (K_A), la entalpía de unión observada (ΔH^{obs}) y la estequiometría (N) del complejo formado. Antes del análisis se corrigieron los datos sin procesar con respecto al calor de dilución mediante la extrapolación del valor de saturación desde el final de la titulación. Para permitir la comparación directa entre las correspondientes series experimentales y las preparaciones proteicas, se corrigió la concentración de proteína referenciando las titulaciones al inhibidor estándar con buen comportamiento. Los valores aparentes de estequiometría definieron la fracción de la proteína que compite por la unión y compensaron errores relativos en las mediciones de la concentración de proteína. Esta concentración corregida de proteína se usó para configurar la serie de experimentos de ITC con compuestos problema. Cualquier desviación de la estequiometría ideal 1:1 observada aquí se atribuyó a errores en la concentración de los compuestos. Esta concentración nominal de compuesto se corrigió también para obtener una estequiometría 1:1 en el ajuste.

Ensayo celular para la determinación de las actividades de los compuestos

15 Las actividades de los compuestos se determinaron en un ensayo de inmunofluorescencia celular. Las células HEK293T humanas se dispusieron en placas de 384 pocillos negras con fondo transparente y se dejaron crecer toda la noche.

20 Al día siguiente, los compuestos problema se añadieron a los pocillos y las placas se incubaron durante 5 horas. Después de esto, las células se fijaron con formaldehído, se permeabilizaron y se boquearon. Se añadió el anticuerpo primario, anti-PDH-E1 alfa (pSer300), AP1064 (Merck Millipore) y se incubó durante toda la noche en los pocillos de la placa. A continuación, las células se lavaron y se añadió el anticuerpo secundario, Alexa Fluor 488, anticuerpo de cabra anticonejo (A-11008, Invitrogen) junto con Hoechst 33258 (H3569, Invitrogen) y se incubó durante 1 hora en los pocillos de la placa. Por último, las células se lavaron y las placas se midieron en el citómetro de escáner láser acumen hci (TTP Labtech).

25 Los datos sin procesar se normalizaron frente a un control inhibidor farmacológico y se generaron curvas de dosis-respuesta representando los valores porcentuales del efecto usando el paquete de software Genedata Screener (Genedata).

30 Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes «proceso convencional» significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

CL/EM:

HPLC-Método P:

35 Gradiente: 3,3 min; Flujo: 2,4 ml/min desde 0 min 4 % de B; 2,8 min 100 % de B; 3,3 min 100 % de B

A: Agua + HCOOH (0,05 % vol.); B: Acetonitrilo + HCOOH (0,04 % vol.)

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6

Longitud de onda: 220 nm

Aparato de Agilent

40 CL/EM:

HPLC-Método S:

Gradiente: Flujo: 2 ml/min desde 0 min 5 % de B; 8,1 min 100 % de B; 8,5 min 5 % de B; 10 min 5 % de B

A: Agua + TFA (0,1 % vol.); B: Acetonitrilo + TFA (0,1 % vol.)

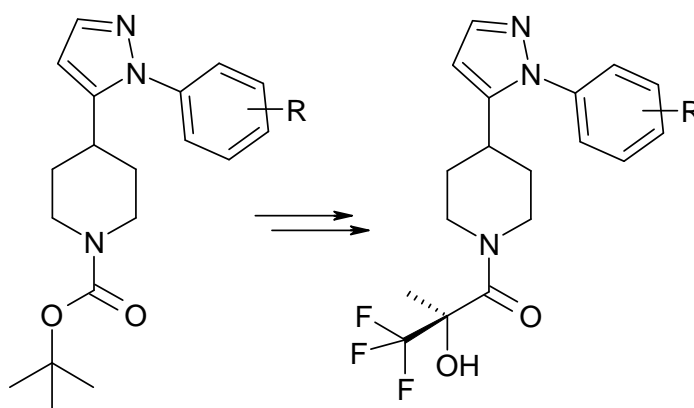
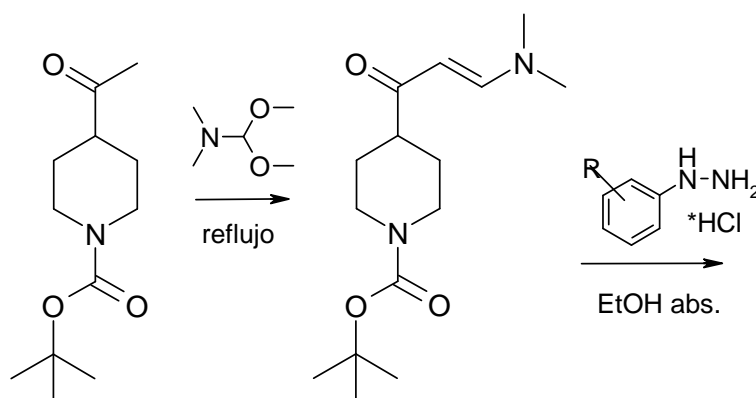
Columna: XBridge C8, 3,5 μm ; 4,6 \times 50 mm

Longitud de onda: 220 nm

- 5 La RMN ^1H se registró en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400, AVII-400 o BRUKER 500 MHz, usando la señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se documentan en ppm con respecto a la señal residual de solvente ($\delta = 2,49$ ppm para RMN ^1H en DMSO- d_6). Los datos de RMN ^1H se documentan como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadrupleto), m (multiplete), a (ancho).

Ejemplos

Derivados de pirazolil-piperidina:

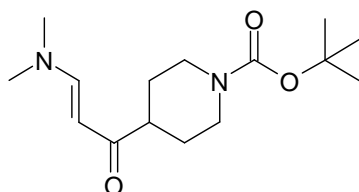


10

Ejemplo 1

Síntesis de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A1»)

1.1 Éster terc-butílico del ácido 4-((E)-3-dimetilamino-acrilil)-piperidin-1-carboxílico

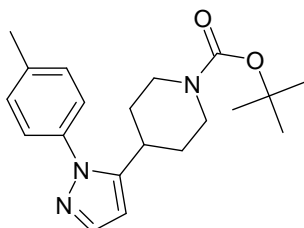


- 15 Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 4-acetil-piperidin-1-carboxílico (4,0 g; 17,6 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (50 ml) y se calentó a reflujo (temperatura del baño 170 °C). La mezcla se agitó a reflujo durante 64

horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Este producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; rendimiento: 4,7 g (84 %), cristales de color amarillo; tR: 1,85 min;

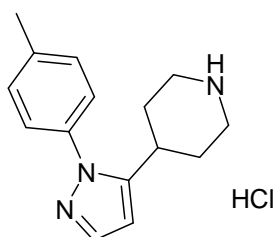
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7,64 – 7,54 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 5,10 – 5,00 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,21 – 4,02 (s, 2H), 3,12 – 2,69 (m, 8H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 1,87 – 1,71 (m, 2H), 1,67 – 1,47 (m, 2H), 1,46 – 1,45 (s, 9H).

5 1.2 Éster terc-butílico del ácido 4-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico



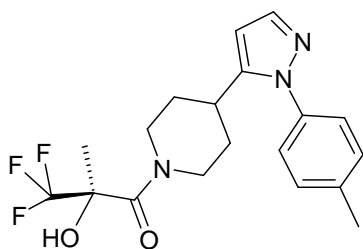
Se disolvieron el éster terc-butílico del ácido 4-((E)-3-dimetilamino-acrilóil)-piperidin-1-carboxílico (0,5 g; 1,77 mmol) y clorhidrato de p-tolilhidrazina (280,9 mg; 1,77 mmol) en etanol absoluto (40 ml) y se calentó a reflujo. La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (Isco CombiFlash® Rf, columna: Interchim PuriFlash® PF-50SIHP-JP/55G) usando éter de petróleo/acetato de etilo, rendimiento: 352 mg (46 %), goma de color marrón; tR: 2,53 min.

1.3 Clorhidrato de 4-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidina



Se disolvieron el éster terc-butílico del ácido 4-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (352,0 mg; 0,814 mmol) en etanol absoluto (4 ml) y se añadió ácido clorhídrico (25 %; 2 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a 25 °C, 3 h a 50 °C y se evaporó a presión reducida. La mezcla se sometió a cromatografía ultrarrápida en fase inversa (Isco Companion®, columna: Interchim puriFlash® IR-50C18/55G). Se añadió ácido clorhídrico (25 %) (2 ml) a las fracciones puras y se liofilizaron; rendimiento: 127 mg (56 %), sólido blanquecino; tR: 1,11 min; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,34 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 3H), 6,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,08 (dt, *J* = 12,5, 3,1 Hz, 2H), 2,88 (tt, *J* = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 12,6, 2,8 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 2H), 1,67 – 1,52 (m, 2H).

1.4 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A1»)



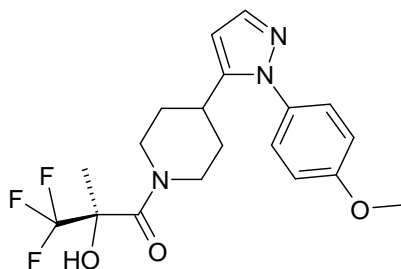
Se disolvieron clorhidrato de 4-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidina (122,0 mg; 0,439 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (76,4 mg; 0,483 mmol) en DMF (1,0 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadieron [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno]-dimetil-amonio hexafluoro fosfato [HATU; reactivo de acoplamiento] (200,4 mg; 0,527 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,187 ml; 1,1 mmol), se

retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 81 mg (48 %), sólido amorfo de color blanco; (pureza: 100 %, tR: 2,11 min, [M+H]⁺ 382);

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,34 - 6,27 (m, 1H), 4,99 - 4,15 (m, 2H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 2,64 - 2,47 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,64 - 1,36 (m, 5H).

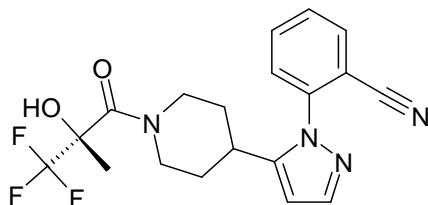
Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en el ejemplo 1 («A1»):

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona («A2»)



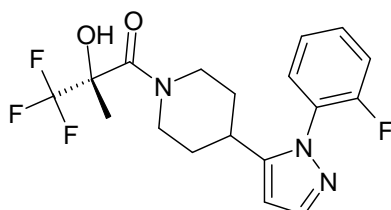
10 Se disolvieron diclorhidrato de 4-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (243,0 mg; 0,736 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (127,9 mg; 0,809 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (335,7 mg; 0,883 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,5 ml; 2,943 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 4 h a 25 °C. La mezcla se sometió a cromatografía ultrarrápida en fase inversa (Isco Companion®); columna: Interchim puriFlash® IR-50C18/205G) y las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 230 mg (79 %), sólido de color amarillo claro; (pureza: 100 %, tR: 2,01 min, [M+H]⁺ 398);
 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,16 - 6,91 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,05 - 2,83 (m, 2H), 2,67 - 2,52 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,65 - 1,37 (m, 5H).

2-{5-[1-((R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo («A3»)



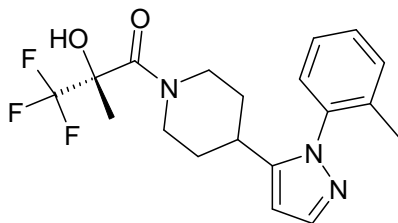
20 Se disolvieron clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-pirazol-1-il)-benzonitrilo (102,2 mg; 0,354 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (67,2 mg; 0,425 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (201,9 mg; 0,531 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,885 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 7 mg (5 %), sólido amorfo incoloro; (pureza: 100 %, tR: 2,03 min, [M+H]⁺ 393); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,73 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,45 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 1,95 - 1,64 (m, 2H), 5,12 - 4,49 (m, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,41 - 3,21 (m, 1H), 3,08 - 2,83 (m, 1H), 2,37 - 2,19 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A4»)



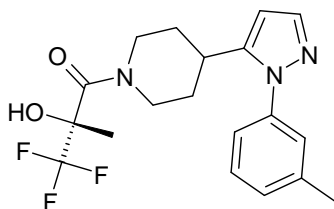
5 Se disolvieron clorhidrato de 4-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (99,7 mg; 0,354 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (67,2 mg; 0,425 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (201,9 mg; 0,531 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,885 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 10 mg (7 %), sólido amorfo de color beis; (pureza: 100 %, tR: 1,99 min, [M+H]⁺ 386); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,89 - 4,21 (m, 2H), 3,09 - 2,78 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,61 - 2,40 (m, 1H), 1,83 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,34 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A5»)



10 Se disolvieron clorhidrato de 4-(2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidina (98,3 mg; 0,354 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (67,2 mg; 0,425 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (201,9 mg; 0,531 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,885 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 18 mg (13 %), sólido amorfo de color beis; (pureza: 100 %, tR: 2,07 min, [M+H]⁺ 382); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,79 - 4,24 (m, 2H), 2,98 - 2,75 (m, 1H), 2,64 - 2,40 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,79 - 1,62 (m, 2H), 1,58 - 1,36 (m, 5H).

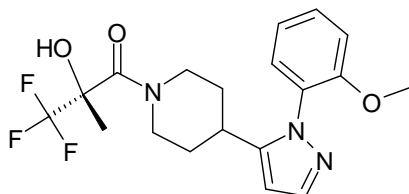
15 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A6»)



20 Se disolvieron clorhidrato de 4-(2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidina (98,3 mg; 0,354 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (67,2 mg; 0,425 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (201,9 mg; 0,531 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,885 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 17 mg (13 %), sólido amorfo de color beis; (pureza: 100 %, tR: 2,12 min, [M+H]⁺ 382);

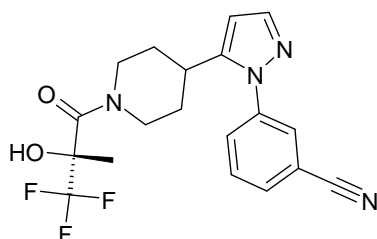
25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,84 - 4,28 (m, 2H), 3,06 - 2,81 (m, 2H), 2,67 - 2,46 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,39 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[2-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona («A7»)



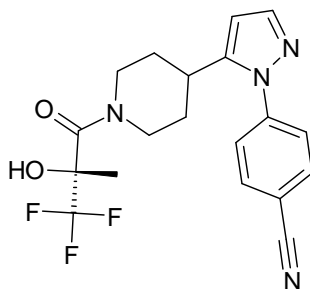
- 5 Se disolvieron clorhidrato de 4-[2-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (104,0 mg; 0,354 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (67,2 mg; 0,425 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (201,9 mg; 0,531 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,885 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 6 mg (4 %), sólido amorfo de color beis; (pureza: 100 %, tR: 1,96 min, [M+H]⁺ 398).

3-{5-[1-((R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo («A8»)



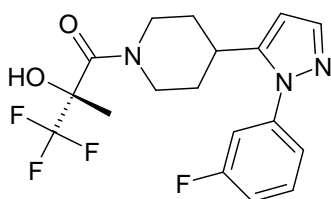
- 10 Se disolvieron clorhidrato de 3-(5-piperidin-4-il-pirazol-1-il)-benzonitrilo (102,2 mg; 0,354 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (67,2 mg; 0,425 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (201,9 mg; 0,531 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,885 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC prep. (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 9 mg (6 %), sólido amorfo de color beis; (pureza: 100 %, tR: 1,99 min, [M+H]⁺ 393).

- 15 4-{5-[1-((R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo («A9»)



- 20 Se disolvieron clorhidrato de 4-(5-piperidin-4-il-pirazol-1-il)-benzonitrilo (102,2 mg; 0,354 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (67,2 mg; 0,425 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (201,9 mg; 0,531 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,885 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 6 mg (4 %), sólido amorfo de color beis; (pureza: 100 %, tR: 2,01 min, [M+H]⁺ 393).

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A10»)

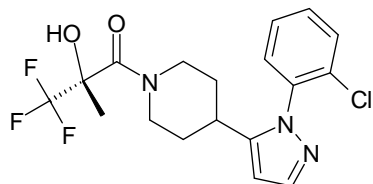


- 25 Se disolvieron clorhidrato de 4-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (99,7 mg; 0,354 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (67,2 mg; 0,425 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (201,9 mg; 0,531 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,885 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 14 mg (10 %), sólido amorfo de color beis; (pureza: 100 %, tR: 2,08 min, [M+H]⁺ 386); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ

30

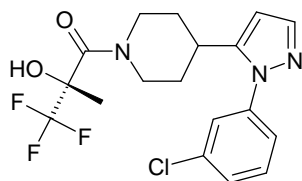
[ppm] 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,86 - 4,28 (m, 2H), 3,16 - 2,37 (m, 3H), 1,89 - 1,72 (m, 2H), 1,64 - 1,38 (m, 5H).

(R)-1-(4-[2-(2-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A11»)



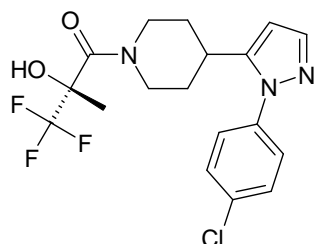
- 5 Se disolvieron clorhidrato de 4-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (105,6 mg; 0,354 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (67,2 mg; 0,425 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (201,9 mg; 0,531 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,885 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 48 mg (34 %), sólido amorfo de color beis; (pureza: 100 %, tR: 2,06 min, [M+H]⁺ 402-404); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 6,36 - 6,29 (m, 1H), 4,78 - 4,26 (m, 2H), 3,02 - 2,76 (m, 1H), 2,62 - 2,39 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,62 - 1,38 (m, 5H).

(R)-1-(4-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A12»)



- 15 Se disolvieron clorhidrato de 4-[2-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (105,6 mg; 0,354 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (67,2 mg; 0,425 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (201,9 mg; 0,531 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,885 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 32 mg (22 %), aceite blanquecino; (pureza: 100 %, tR: 2,18 min, [M+H]⁺ 402-404); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,62 - 7,53 (m, 4H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,10 - 6,89 (m, 1H), 6,37 - 6,33 (m, 1H), 4,83 - 4,28 (m, 2H), 3,08 - 2,94 (m, 2H), 2,73 - 2,51 (m, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,62 - 1,38 (m, 5H).

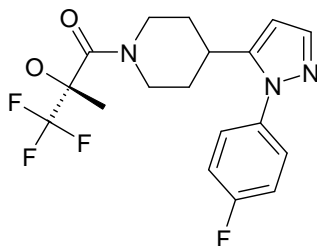
(R)-1-(4-[2-(4-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A13»)



- 25 Se disolvieron 4-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (92,0 mg; 0,351 mmol) y éster etílico del ácido 1-[1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-ciclopropanocarboxílico (66,7 mg; 0,422 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (200,5 mg; 0,527 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,15 ml; 0,879 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 55 mg (39 %), sólido de color beis claro; (pureza: 100 %, tR: 2,13 min, [M+H]⁺ 402-404);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,62 - 7,57 (m, 3H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,37 - 6,32 (m, 1H), 4,84 - 4,23 (m, 2H), 3,06 - 2,90 (m, 2H), 2,70 - 2,51 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,59 - 1,40 (m, 5H).

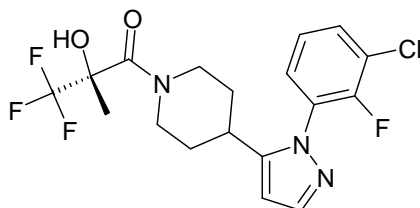
(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A14»)



5 Se disolvieron 4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (94,0 mg; 0,383 mmol) y éster etílico del ácido 1-[1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-ciclopropanocarboxílico (72,7 mg; 0,460 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (218,6 mg; 0,575 mmol) y posteriormente N-etil-diisopropilamina (0,16 ml; 0,958 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 74 mg (50 %); (pureza: 100 %, tR: 2,03 min, [M+H]⁺ 386);

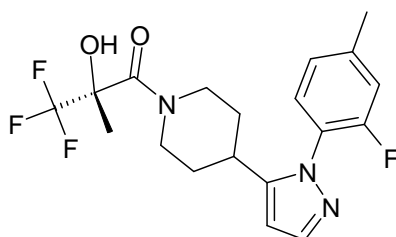
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,36 - 6,29 (m, 1H), 4,91 - 4,24 (m, 2H), 3,06 - 2,86 (m, 2H), 2,73 - 2,52 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,64 - 1,34 (m, 5H).

(R)-1-{4-[2-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A15»)



15 Se disolvieron 4-[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (85,0 mg; 0,304 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (57,6 mg; 0,365 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (173,3 mg; 0,456 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,13 ml; 0,760 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 75 mg (59 %), sólido blanquecino; (pureza: 100 %, tR: 2,07 min, [M+H]⁺ 420-422); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,65 (d, J=1,8, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,42 (td, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,89 - 4,20 (m, 2H), 3,09 - 2,83 (m, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,66 - 2,41 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,63 - 1,40 (m, 5H).

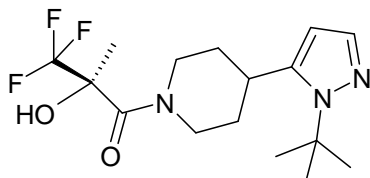
(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A16»)



25 Se disolvieron 4-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (80,0 mg; 0,308 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (58,5 mg; 0,370 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (176 mg; 0,463 mmol) y posteriormente N-etildiisopropilamina (0,13 ml; 0,771 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC prep. (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 48 mg (39 %), sólido blanquecino; (pureza: 100 %, tR: 2,09 min, [M+H]⁺ 400); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,59 (d, J =

1,8 Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,91 - 4,19 (m, 2H), 3,09 - 2,75 (m, 1H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,64 - 1,34 (m, 5H).

(R)-1-[4-(2-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A17»)



5

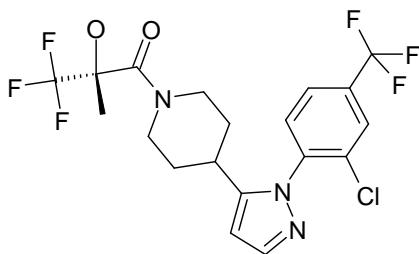
Se disolvieron diclorhidrato de 4-(2-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-piperidina (107,0 mg; 0,359 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (115,7 mg; 0,717 mmol) en DMF (3 ml). La solución de color amarillo se enfrió en un baño con hielo mientras se mantenía en agitación. Se añadieron N-etildiisopropilamina (0,90 ml; 5,292 mmol) y HATU (299,9 mg; 0,789 mmol). Se retiró el baño con hielo y la solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La solución se enfrió en un baño con hielo. Se añadieron ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (57,8 mg; 0,359 mmol), N-etildiisopropilamina (0,06 ml; 0,359 mmol) y HATU (204,5 mg; 0,538 mmol). Transcurridos 15 minutos se retiró el baño con hielo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante otros 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Agilent®, columna: SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 μ M; 30 x 150 mm). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 81 mg (65 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 1,93 min, $[M+H]^+$ 348);

10

15

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,19 - 6,86 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,95 - 4,34 (m, 2H), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 3,23 - 2,63 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,64 - 1,42 (m, 14H).

20 (R)-1-[4-[2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A18»)



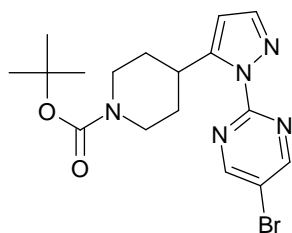
25

30

Se disolvieron 4-[2-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (110,0 mg; 0,334 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (63,3 mg; 0,400 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió HATU (190,3 mg; 0,500 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,14 ml; 0,834 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se purificó directamente usando HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® prep 100-25). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 34 mg (22 %), sólido blanquecino; (pureza 100 %, tR: 2,29 min, $[M+H]^+$ 470-472); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8,19 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,80 - 4,25 (m, 2H), 3,05 - 2,85 (m, 1H), 2,68 - 2,50 (m, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 2H), 1,60 - 1,40 (m, 5H).

(R)-1-[4-[2-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A19»)

19.1 Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

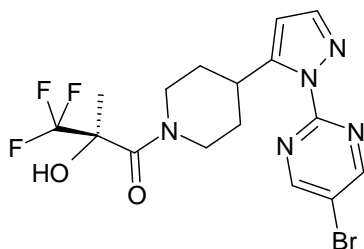


- 5 Se resuspendieron éster terc-butílico del ácido 4-((E)-3-dimetilamino-acrililo)-piperidin-1-carboxílico (102,0 mg; 0,361 mmol) y 5-bromo-2-hidrazinopirimidina (136,6 mg; 0,722 mmol) en éter dietílico de dietilenglicol (4,0 ml). La suspensión de color amarillo se calentó en un microondas a 200 °C durante 65 minutos. La suspensión se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa; rendimiento: 62 mg (42 %), aceite de color amarillo.

19.2 Diclorhidrato de 5-bromo-2-(5-piperidin-4-il-pirazol-1-il)-pirimidina

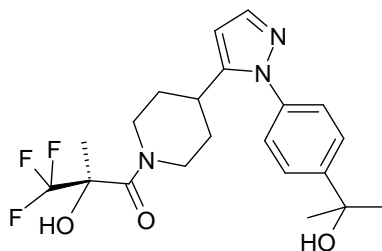
Preparación como se describe para «A32» (paso 32.3).

- 10 19.3 (R)-1-{4-[2-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona



- 15 Se disolvieron diclorhidrato de 5-bromo-2-(5-piperidin-4-il-pirazol-1-il)-pirimidina (57,3 mg; 0,150 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (47,4 mg; 0,300 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió N-etildiisopropilamina (0,90 ml; 5,292 mmol) y posteriormente HATU (125,3 mg; 0,330 mmol) mientras se mantenía en agitación. La suspensión se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se purificó mediante HPLC preparativa (Agilent®, columna: SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 µM; 30 × 150 mm). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 24 mg (36 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 1,91 min, [M+H]⁺ 448-451);
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,09 (s, 2H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,48 - 6,40 (m, 1H), 4,96 - 4,32 (m, 2H), 3,67 (tt, J = 11,7, 3,5 Hz, 1H), 3,18 - 2,57 (m, 2H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,68 - 1,35 (m, 5H).

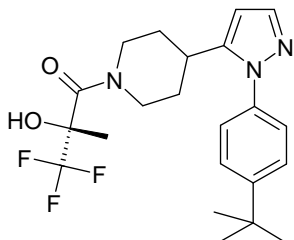
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-{2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A20»)



- 25 Se disolvieron clorhidrato de 2-[4-(5-piperidin-4-il-pirazol-1-il)-fenil]-propan-2-ol (92,7 mg; 0,288 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (92,9 mg; 0,576 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadió N-etildiisopropilamina (0,35 ml; 2,016 mmol) y posteriormente HATU (245,8 mg; 0,633 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La solución se diluyó con agua, se basificó mediante la adición de una solución de carbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de

etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida; rendimiento: 28,5 mg (23 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 1,86 min, [M+H]⁺ 426); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,85 - 4,29 (m, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 2H), 2,66 - 2,50 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,62 - 1,39 (m, 11H).

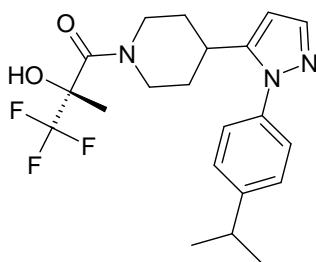
(R)-1-{4-[2-(4-terc-Butil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A21»)



Se disolvieron ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (58,4 mg; 0,351 mmol) y HATU (147,6 mg; 0,380 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta solución se añadieron clorhidrato de 4-[2-(4-terc-butil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (93,7 mg; 0,293 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,13 ml; 0,732 mmol) disueltos en DMF (1 ml). La mezcla de se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se disolvieron ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (58,4 mg; 0,351 mmol), HATU (147,6 mg; 0,380 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,13 ml; 0,732 mmol) en DMF (1 ml), se agitó durante 1 hora y se añadió a la mezcla de reacción. Tras agitar la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente se añadió otra solución de ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (58,4 mg; 0,351 mmol), HATU (147,6 mg; 0,380 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,13 ml; 0,732 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200); rendimiento: 82 mg (64 %), sólido incoloro; (pureza 97 %, tR: 2,34 min, [M+H]⁺ 424); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,84 - 4,27 (m, 2H), 3,07 - 2,89 (m, 2H), 2,65 - 2,49 (m, 1H), 1,91 - 1,73 (m, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 5H), 1,34 (s, 9H).

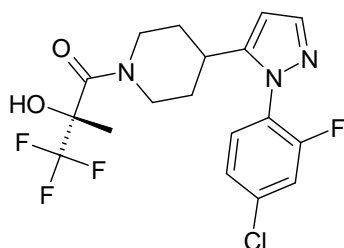
Los compuestos siguientes se prepararon como se describe para el ejemplo «A21».

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona («A22»)



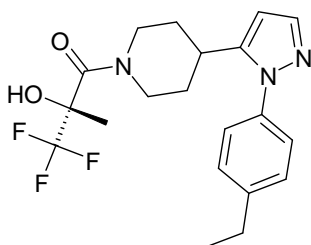
Rendimiento: 87 mg (45 %), sólido incoloro; (pureza 96 %, tR: 2,36 min, [M+H]⁺ 410); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,81 - 4,31 (m, 2H), 3,05 - 2,90 (m, 3H), 2,69 - 2,48 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 5H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

(R)-1-{4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A23»)



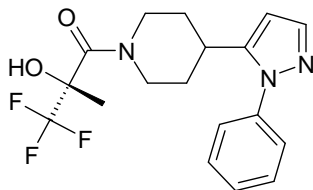
5 Rendimiento: 45 mg (15 %), sólido incoloro; (pureza 94 %, tR: 2,20 min, [M+H]⁺ 420-422); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,76 (dd, J = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,79 - 4,31 (m, 2H), 3,04 - 2,89 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,62 - 2,49 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,59 - 1,42 (m, 5H).

(R)-1-(4-[2-(4-Etil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A24»)



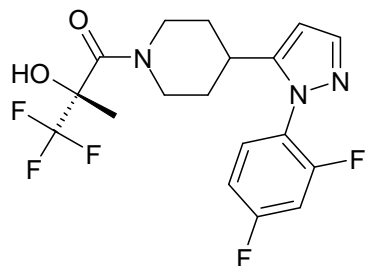
10 Rendimiento: 56,5 mg (32 %), sólido incoloro; (pureza 97 %, tR: 2,26 min, [M+H]⁺ 396); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,80 - 4,32 (m, 2H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,70 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,62 - 1,36 (m, 5H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A25»)



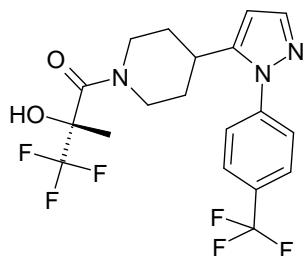
15 Rendimiento: 67 mg (27 %), sólido incoloro; (pureza 97 %, tR: 2,00 min, [M+H]⁺ 368); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,83 - 4,26 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 1,79 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 1,61 - 1,39 (m, 5H).

(R)-1-(4-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A26»)



Rendimiento: 60 mg (35 %), sólido incoloro; (pureza 97 %, tR: 2,06 min, [M+H]⁺ 404); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,67 - 7,53 (m, 3H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,81 - 4,27 (m, 2H), 3,07 - 2,86 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,62 - 2,49 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,59 - 1,39 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A27»)

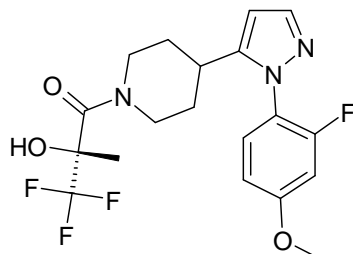


5

A una solución de ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropiónico (90,3 mg; 0,571 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (76,3 mg; 0,571 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Esta solución se añadió lentamente a una solución de 4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidina (129,8 mg; 0,439 mmol) y trietilamina (44,5 mg; 0,439 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200); rendimiento: 40 mg (21 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,29 min, [M+H]⁺ 436); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,84 - 4,34 (m, 2H), 3,17 - 2,90 (m, 2H), 2,68 - 2,51 (m, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,64 - 1,41 (m, 5H).

15

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A28»)



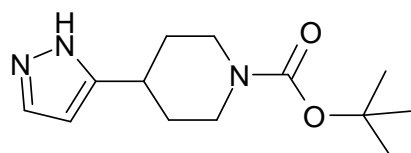
Preparación como se describe para el ejemplo «A27».

Rendimiento: 70 mg (56 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,06 min, [M+H]⁺ 416); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 12,1, 2,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,36 - 6,24 (m, 1H), 4,88 - 4,21 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,12 - 2,77 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,59 - 2,44 (m, 1H), 1,82 - 1,65 (m, 2H), 1,63 - 1,33 (m, 5H).

20

(R)-1-{4-[1-(5-Cloro-piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A29»)

29.1 Éster terc-butílico del ácido 4-(2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico

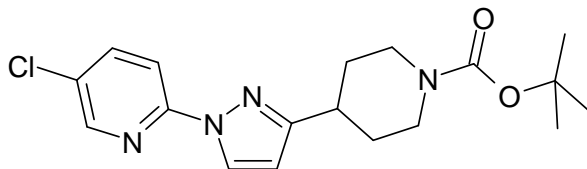


25

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-((E)-3-dimetilamino-acrilil)-piperidin-1-carboxílico (220,0 mg; 0,779 mmol) en etanol (5,0 ml). Se añadieron hidróxido de hidrazinio (42 µl; 0,857 mmol) y trimetilamina (120 µl; 0,857 mmol) y la solución se agitó a reflujo durante 2 horas. Se añadió otra porción de hidróxido de hidrazinio (42 µl; 0,857 mmol) y la solución de color amarillo se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo

con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; rendimiento: 164 mg (84 %), aceite de color beis; (tR: 1,91 min, (M+H-t-butilo 196,1).

29.2 Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(5-cloro-piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

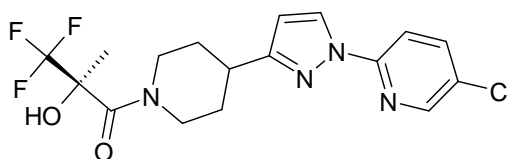


- 5 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (80,0 mg; 0,318 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió carbonato potásico (263,9 mg; 1,909 mmol). Se añadió 2,5-dicloro-piridina (56,5 mg; 0,382 mmol) gradualmente durante un periodo de 15 min y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; rendimiento: 30 mg (26 %), sólido de color beis.

29.3 Diclorhidrato de 4-[1-(5-cloro-piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-piperidina

Preparación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.3).

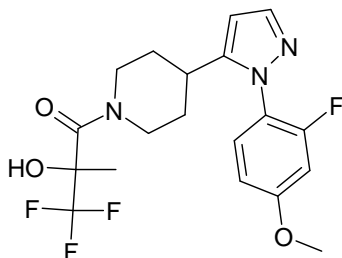
29.4 (R)-1-[4-[2-(5-Cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona



- 15 El paso 29.4 se preparó como se describe para el ejemplo «A1».

Purificación mediante HPLC preparativa (Agilent®, columna: SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 μM; 30 x 150 mm). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 13 mg (41 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 1,93 min, [M+H]⁺ 403-405); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,53 - 8,45 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,86 - 4,32 (m, 2H), 3,28 - 3,09 (m, 1H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,91 - 2,73 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,75 - 1,56 (m, 2H), 1,54 (s, 3H).

rac-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A30»)



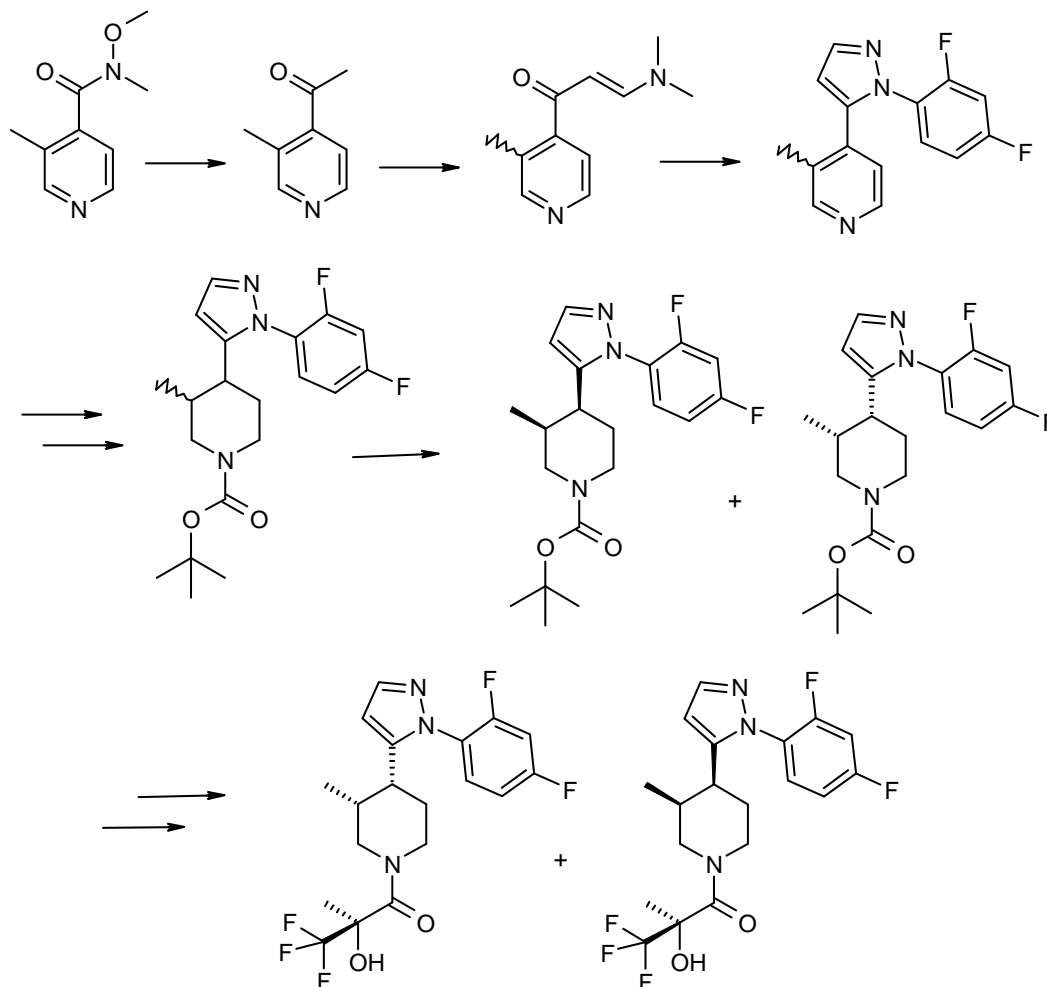
«A30» se preparó como se describe para el ejemplo «A1».

- 25 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 89 mg (27 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,05 min, [M+H]⁺ 416);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 12,1, 2,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,36 - 6,24 (m, 1H), 4,88 - 4,21 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,12 - 2,77 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,59 - 2,44 (m, 1H), 1,82 - 1,65 (m, 2H), 1,63 - 1,33 (m, 5H).

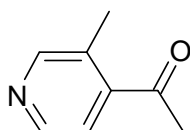
Ejemplo 31

Síntesis de (R)-1-[4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A31»), mezcla diastereoisomérica



5

31.1 1-(3-Metil-piridin-4-il)-etanonona

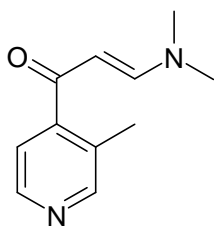


10

Se añadió lentamente una solución de cloruro de metilmagnesio (3,0 M en THF, 18,4 ml; 55,058 mmol) a una solución en agitación de N-metoxi-3,N-dimetil-isonicotinamida (7,63 g; 42,352 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se inactivó enfriando con hielo con 40 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200, rendimiento: 5,29 g (92 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 0,92 min).

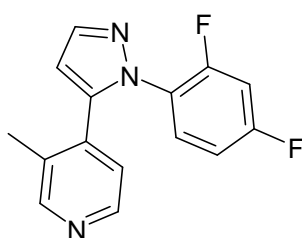
15

31.2 (E)-3-Dimetilamino-1-(3-metil-piridin-4-il)-propenona



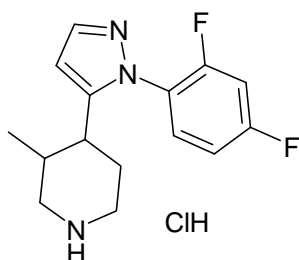
Se disolvió 1-(3-metil-piridin-4-il)-etanona (1,10 g; 8,138 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (4,0 ml) en un recipiente de microondas y se agitó a 80 °C) durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo (1,64 g) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

5 31.3 4-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piridina



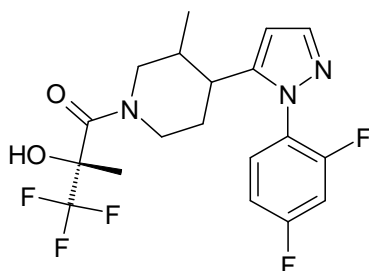
10 Se disolvieron (E)-3-dimetilamino-1-(3-metil-piridin-4-il)-propenona (244,8 mg; 1,287 mmol) y clorhidrato de 2,4-difluorofilhidrazina (232,4 mg; 1,287 mmol) en etanol (5,0 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200); rendimiento: 130 mg (37 %), aceite de color naranja; (pureza 100 %, tR: 1,55 min, (M+H) 272,1).

31.4 Clorhidrato de 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidina



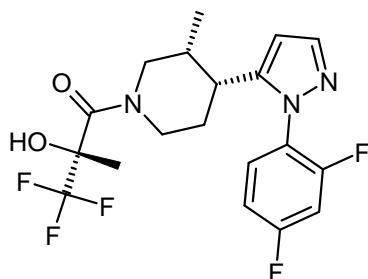
15 Se disolvió 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piridina (130,0 mg; 0,479 mmol) en etanol (2 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico (1 M, 0,96 ml; 0,958 mmol) y la mezcla se hidrogenó con hidrato de óxido de platino a 5 bares y 50 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío; rendimiento: 138 mg (92 %), sólido de color beis;

31.5 (R)-1-{4-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona



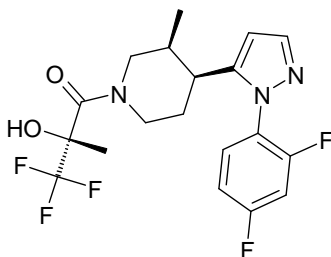
Preparación como se describe para «A27»; rendimiento: 82 mg (44 %) sólido incoloro; mezcla de diastereoisómeros; (pureza 98 %, tR: 2,13 min, (M+H) 418,2).

Síntesis de (R)-1-((3R,4R)-4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A32»)

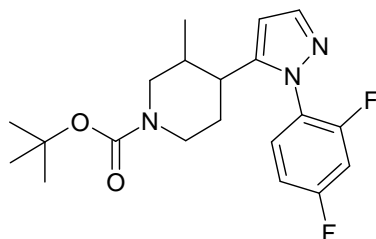


5

y (R)-1-((3S,4S)-4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A33»)



32/33.1 Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico



10

A una solución de clorhidrato de 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidina (357,00 mg; 1,138 mmol) y NaHCO₃ (286,7 mg; 3,413 mmol) en agua (4,0 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (248,3 mg; 1,138 mmol), disuelto en dioxano (8,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200; rendimiento: 305 mg (71 %), aceite incoloro; mezcla de diastereoisómeros; (pureza 100 %, tR: 2,51 min, (M+H) 378,2).

15

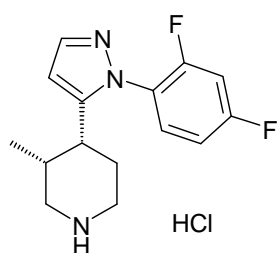
32/33.2 Éster terc-butílico del ácido (3R,4R)-4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico y éster terc-butílico del ácido (3S,4S)-4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico

20 Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía quiral (columna: Chiralpak AD-H, solvente: CO₂ + MeOH al 5 %).

Rendimiento (32,2): 79,8 mg (26 %), aceite incoloro; HPLC (Chiralpak AD-H; CO₂/MeOH- 95/5): tR 2,08 min;

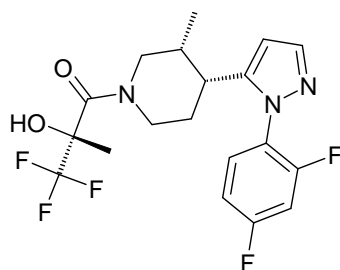
Rendimiento (33,2): 75 mg (25 %), aceite incoloro; HPLC (Chiralpak AD-H; CO₂/MeOH- 95/5): tR 2,37 min.

32.3 Clorhidrato de (3R,4R)-4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidina



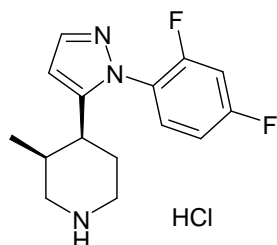
5 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano; 3,0 ml) al éster de terc-butílico del ácido (3R,4R)-4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico (79,0 mg; 0,209 mmol) disuelto en dioxano (3,0 ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

32.4 (R)-1-((3R,4R)-4-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona



10 Se disolvieron clorhidrato de (3R,4R)-4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidina (65,6 mg; 0,209 mmol), ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (42,9 mg; 0,272 mmol) y HATU (119,2 mg; 0,314 mmol) en DMF (8,0 ml). Se añadió N-etildiisopropilamina (243,1 mg; 1,881 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 86 mg (99 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,1 min, (M+H) 418,2); HPLC (Chiralpak AD-H; CO₂/MeOH- 95/5): tR 3,84 min; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 1H), 6,35 - 6,27 (m, 1H), 4,67 - 4,33 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 3,02 - 2,89 (m, 2H), 1,99 - 1,84 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,61 - 1,43 (m, 3H), 0,66 - 0,59 (m, 3H).

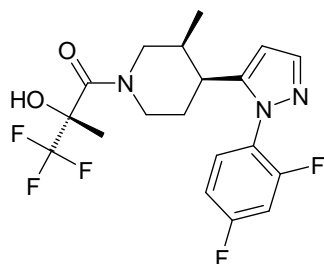
33.3 Clorhidrato de (3S,4S)-4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidina



20

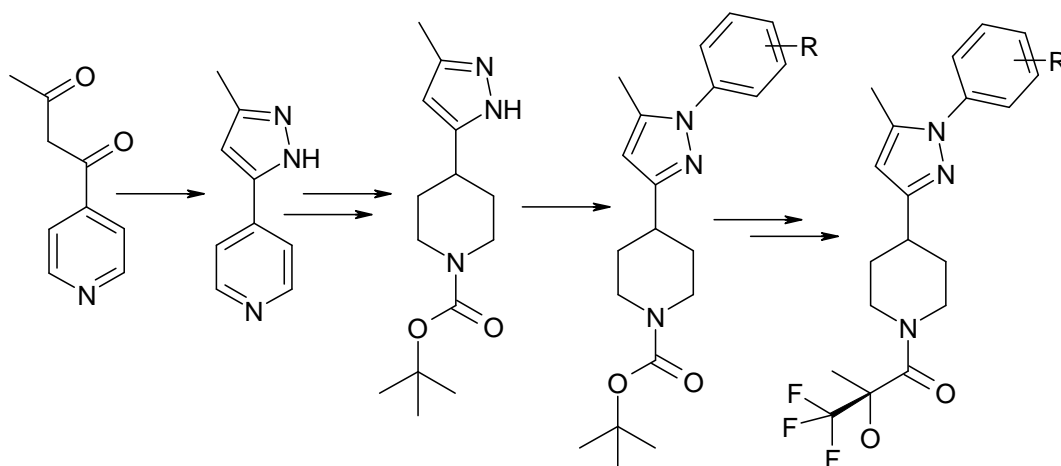
Preparación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.3).

33.4 (R)-1-((3S,4S)-4-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona



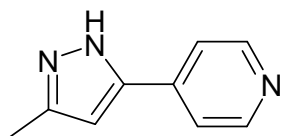
Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.4); rendimiento: 73 mg (88 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,1 min, (M+H) 418,2); HPLC (Chiralpak AD-H; CO₂/MeOH- 95/5): tR 4,65 min; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,34 - 6,26 (m, 1H), 4,60 - 4,32 (m, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 3,01 - 2,85 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,77 - 1,61 (m, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 3H), 0,67 - 0,56 (m, 3H).

Ejemplo 34



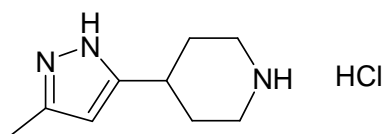
(R)-1-(4-[1-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A34»)

10 34.1 4-(5-Metil-2H-pirazol-3-il)-piridina



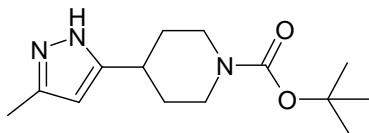
Se suspendió 1-(4-piridinil)-1,3-butanodiona (815,0 mg; 4,995 mmol) en etanol (6,0 ml), se añadió hidróxido de hidrazina (242,8 µl; 4,995 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ (pH 7-8) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; rendimiento: 703 mg (88 %), sólido de color beis.

34.2 Clorhidrato de 4-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidina



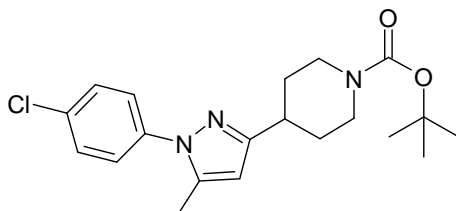
Se disolvió clorhidrato de 4-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidina (689,0 mg; 4,328 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico (1 M, 8,7 ml; 8,656 mmol) y la mezcla se hidrogenó con hidrato de óxido de platino (Pt al 80 %, 100,0 mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío; rendimiento: 873 mg (100 %), sólido de color amarillo.

5 34.3 Éster terc-butílico del ácido 4-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico



10 Se disolvió clorhidrato de 4-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidina (827,9 mg; 4,105 mmol) en agua (14,0 ml). Se añadieron NaHCO₃ (1,03 g; 12,315 mmol) y di-terc-butildicarbonato (895,9 mg; 4,105 mmol) disueltos en dioxano (26,0 ml) y la mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200); rendimiento: 1,013 g (93 %), sólido incoloro; tR: 1,88 min, (M+H-t-butilo) 210,2).

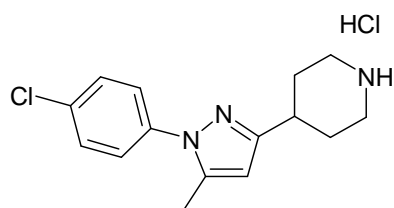
34.4 Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico



15 Se resuspendieron éster terc-butílico del ácido 4-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (247,6 mg; 0,933 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (291,8 mg; 1,866 mmol), acetato de cobre anhidro (254,2 mg; 1,399 mmol) y una pequeña cantidad de tamices moleculares de 4 Å en diclorometano (8,0 ml). Se añadió piridina (147,6 mg; 1,866 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 318 mg (91 %), aceite incoloro; tR: 2,79 min, (M+H) 376,2-378,2.

20

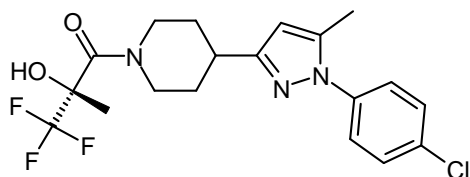
34.5 Clorhidrato de 4-[1-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-piperidina



Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano; 4,0 ml) a éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (318,4 mg; 0,847 mmol) en dioxano (4,0 ml) y se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío; rendimiento: 264 mg (100 %).

25

34.6 (R)-1-{4-[1-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A34»)



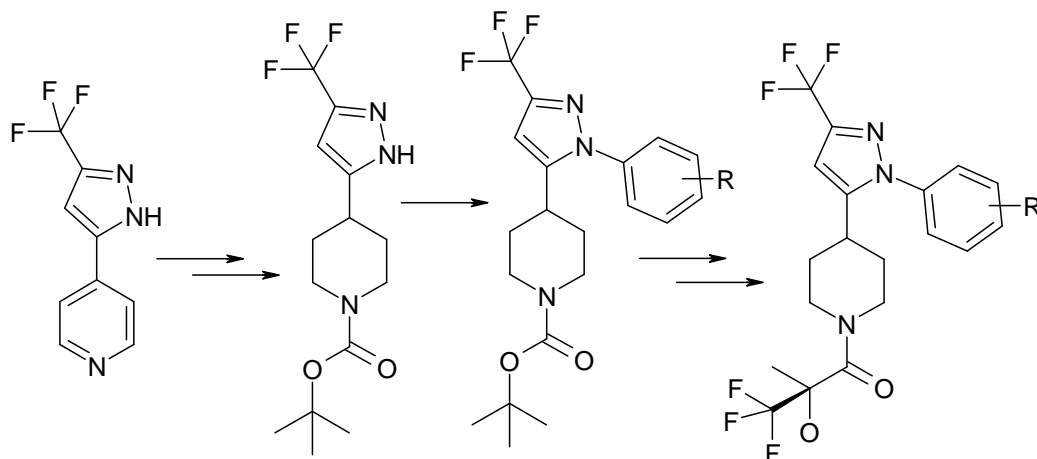
La reacción de acilación se realizó como se describe para el ejemplo «A27».

Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200).

Rendimiento: 62 mg (46 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,38 min, (M+H) 416,1-418,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 - 7,56 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,94 - 4,28 (m, 2H), 3,31 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,71 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,79 - 1,46 (m, 5H).

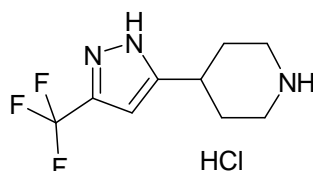
5

Ejemplo 35



(R)-1-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A35»)

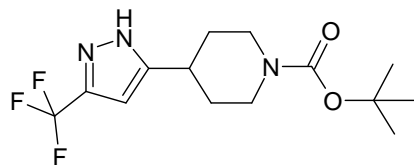
10 35.1 Clorhidrato de 4-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-piperidina



Se disolvió 4-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-piridina (619,0 mg; 2,904 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico (1 M, 5,8 ml; 5,808 mmol) y la mezcla se hidrogenó con hidrato de óxido de platino (Pt al 80 %, 100,0 mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío; rendimiento: 817 mg (100 %), sólido de color amarillo claro.

15

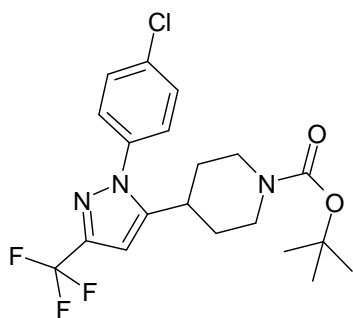
35.2 Éster terc-butílico del ácido 4-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Se disolvió clorhidrato de 4-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-piperidina (752,0 mg; 2,940 mmol) en agua (14,0 ml). Se añadió NaHCO₃ (741,0 mg; 8,820 mmol) y di-terc-butildicarbonato (641,6 mg; 2,940 mmol), disuelto en dioxano (26,0 ml), y la mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200); rendimiento: 806 mg (86 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,33 min, (M+H-t-butilo) 264,1).

20

35.3 Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

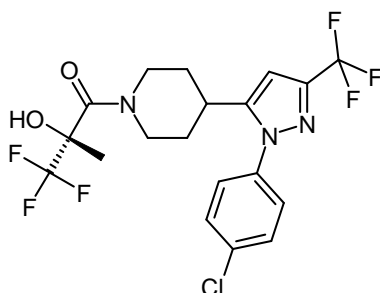


5 Se resuspendieron éster terc-butílico del ácido 4-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (260,0 mg; 0,814 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (254,6 mg; 1,628 mmol), acetato de cobre anhidro (221,8 mg; 1,221 mmol) y una pequeña cantidad de tamices moleculares 4 Å en diclorometano (8,0 ml). Se añadió piridina (128,8 mg; 1,628 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 333 mg (95 %), aceite incoloro; tR: 2,90 min, (M+H) 430,2-432,1.

35.4 Clorhidrato de 4-[2-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-piperidina

Preparación como se describe para el ejemplo «A34» (paso 34.5).

10 35.5 (R)-1-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A35»)

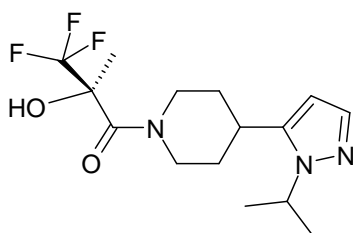


La reacción de acilación se realizó como se describe para el ejemplo A27;

15 purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 56 mg (37 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,54 min, (M+H) 470,1-472,1);

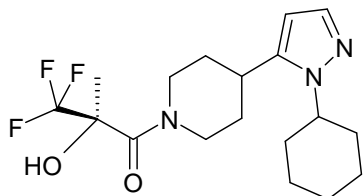
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 1H), 4,89 - 4,25 (m, 2H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,41 (m, 5H).

(R)-1-[4-(2-Isopropil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A36»)



20 Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A17»; rendimiento: 186 mg (9 %), sólido de color marrón; (pureza 96 %, tR: 2,99 min); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,02-3,00 (m, 1H), 2,73-2,71 (m, 1H), 1,87-1,85 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 5H), 1,36 (d, J = 6,48 Hz, 6H).

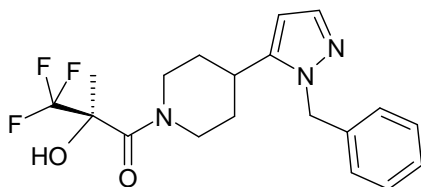
(R)-1-[4-(2-Ciclohexil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A37»)



Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A17»; rendimiento: 142 mg (9 %), sólido blanquecino; (pureza 99 %, tR: 3,92 min);

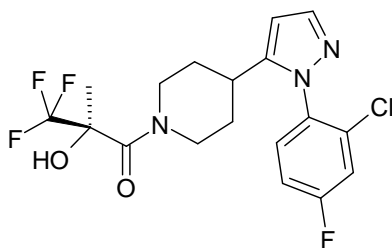
- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,12-3,10 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 1,84-1,64 (m, 10H), 1,52 (s, 3H), 1,48-1,39 (m, 3H), 1,22-1,16 (m, 1H).

(R)-1-[4-(2-Bencil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A38»)



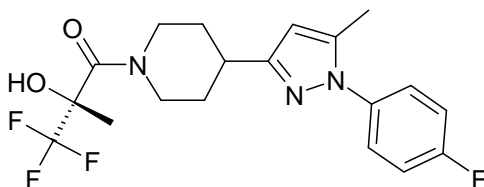
- 10 Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A17»; rendimiento: 7 mg (1 %), (pureza 95,7 %, tR: 5,36 min); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,05 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,31-5,29 (m, 1H), 4,44-4,42 (m, 2H), 2,89-2,78 (m, 3H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 3H), 1,59-1,50 (m, 2H).

(R)-1-[4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A39»)

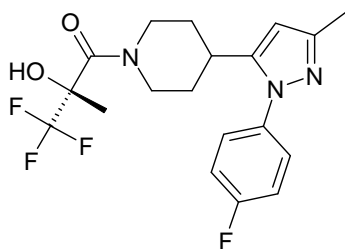


- 15 Preparación como se describe para el ejemplo 1; rendimiento: 187 mg (29 %), (pureza 99,1 %, tR: 4,18 min); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7,76-7,73 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,33 (s a, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 5H).

- 20 (R)-1-[4-[1-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A40»)



(R)-1-[4-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A41»)



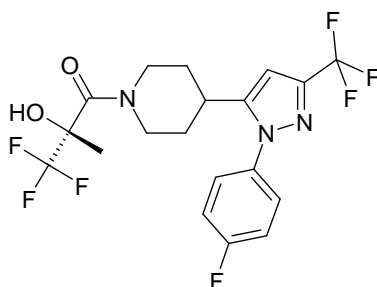
Los ejemplos «A40» y «A41» se prepararon como se describe para el ejemplo «A34».

- 5 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200). Separación de los regioisómeros obtenidos mediante HPLC preparativa (Agilent®, columna: Chromolith® SpeedROD RP18e 50-4.6); ejemplo «A40», rendimiento: 33 mg (19 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,23 min, (M+H) 400,1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,81 - 4,28 (m, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 1H), 2,93 - 2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,69 - 1,43 (m, 5H);

- 10 ejemplo «A41», rendimiento: 12 mg (7 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,09 min, (M+H) 400,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,84 - 4,23 (m, 2H), 3,04 - 2,80 (m, 2H), 2,65 - 2,46 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,86 - 1,68 (m, 2H), 1,63 - 1,32 (m, 5H).

(R)-1-[4-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A42»)

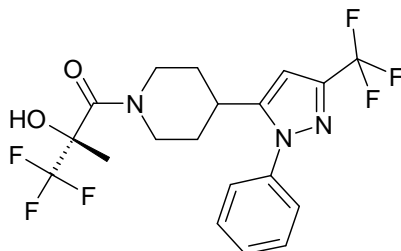


15

El ejemplo «A42» se preparó como se describe para el ejemplo «A35».

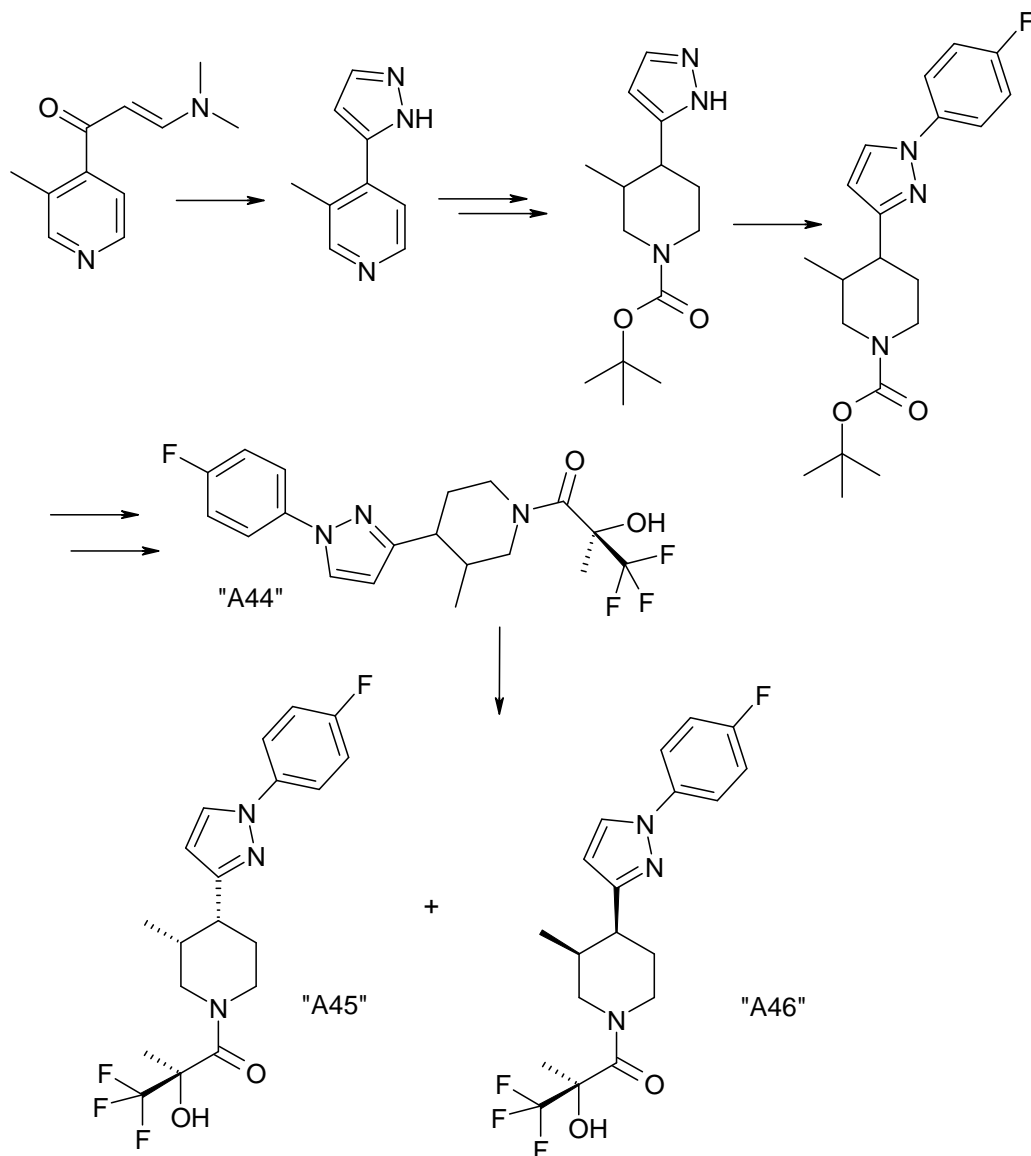
- 20 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 71 mg (50 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,43 min, (M+H) 454,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 6,93 - 6,77 (m, 1H), 2,70 - 2,52 (m, 1H), 4,88 - 4,25 (m, 2H), 3,07 - 2,84 (m, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,40 (m, 5H).

(R)-1-[4-(2-Fenil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A43»)



El ejemplo «A43» se preparó como se describe para el ejemplo «A35».

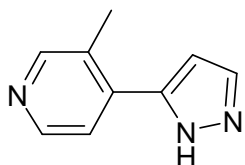
Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 104 mg (55 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,39 min, (M+H) 436,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,66 - 7,50 (m, 5H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 1H), 4,87 - 4,24 (m, 2H), 3,06 - 2,52 (m, 3H), 1,89 - 1,73 (m, 2H), 1,70 - 1,40 (m, 5H).



5

(R)-1-(4-[1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A44»)

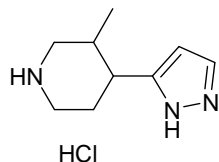
44.1 3-Metil-4-(2H-pirazol-3-il)-piridina



10 Se disolvió (E)-3-dimetilamino-1-(3-metil-piridin-4-il)-propenona (para la preparación véase el ejemplo 31.2; 1,46 g; 7,634 mmol) en etanol (12,0 ml). Se añadió hidróxido de hidrazinio (371 µl; 7,634 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución de NaHCO₃ saturada (pH 7-8) y se extrajo

con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200); rendimiento: 804 mg (66 %), aceite de color amarillo.

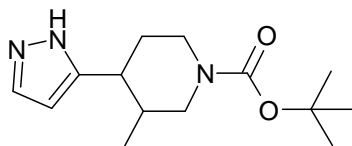
44.2 Clohidrato de 3-metil-4-(2H-pirazol-3-il)-piperidina



5

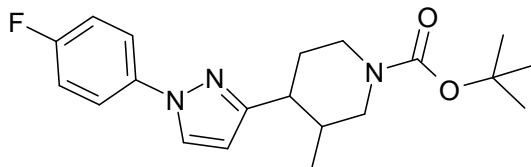
Reacción de hidrogenación como se describe para el ejemplo 34.2 (5 bares, temperatura ambiente, 4 h); rendimiento: 876 mg (100 %), aceite incoloro.

44.3 Éster terc-butílico del ácido 3-metil-4-(2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico



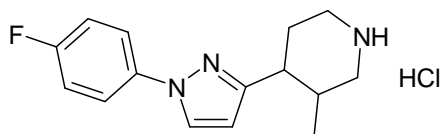
10 Protección con grupo BOC como se describe para el ejemplo 34.3; rendimiento: 750 mg (66 %), aceite incoloro; tR: 1,98 min, (M+H-t-butilo) 210,1).

44.4 Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico



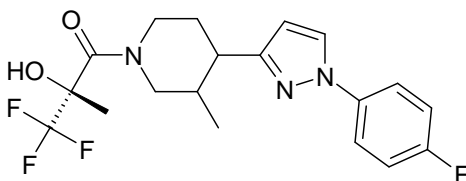
15 La reacción de arilación y la purificación se realizaron como se describe para el ejemplo 34.4; rendimiento: 376 mg (79 %), aceite de color amarillo claro; tR: 2,79 min, (M+H-t-butilo) 304,2.

44.5 Clorhidrato de 4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidina



La reacción de desprotección se realizó como se describe para el ejemplo 34.5; rendimiento: 309 mg (100 %).

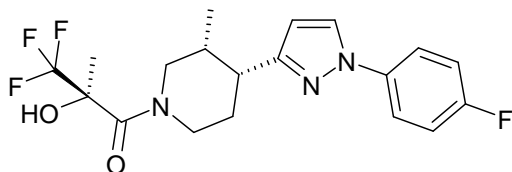
20 44.6 (R)-1-{4-[1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A44»)



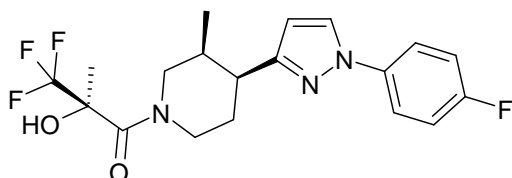
La reacción de acilación se realizó como se describe para el ejemplo 27; rendimiento: 409 mg (89 %), sólido incoloro; mezcla de diastereoisómeros; (pureza 98,5 %, tR: 2,36 min, (M+H) 400,2).

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga:

5 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-((3R,4R)-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A45»)



(R)-3,3,3-Trifluoro-1-((3S,4S)-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A46»)



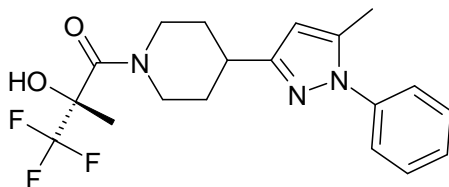
10 «A44» se separó en los diastereoisómeros individuales mediante cromatografía quiral (columna: Chiralpak AD-H, solvente: CO₂ + MeOH al 10 % + dietilamina al 0,5 %).

Rendimiento («A45»): 100 mg (25 %), aceite incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,36 min, (M+H) 400,2); HPLC (Chiralpak AD-H; CO₂/MeOH/dietilamina- 95/5/0,5): tR 3,83 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,25 - 6,95 (m, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,87 - 3,77 (m, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,28 - 3,04 (m, 2H), 2,34 - 2,15 (m, 1H), 2,15 - 1,94 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,88 - 0,63 (m, 3H).

Rendimiento («A46»): 122 mg (30 %), aceite incoloro; (pureza 98,5 %, tR: 2,35 min, (M+H) 400,2); HPLC (Chiralpak AD-H; CO₂/MeOH- 95/5): tR 5,61 min;

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,81 - 3,55 (m, 2H), 3,44 - 3,21 (m, 1H), 3,21 - 3,04 (m, 2H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 0,84 - 0,56 (m, 3H).

(R)-1-[4-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A47»)

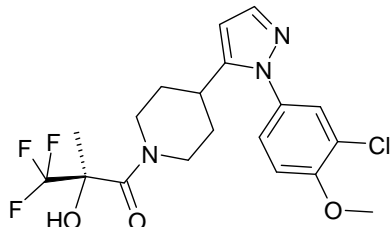


«A47» se preparó como se describe para el ejemplo «A34».

25 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 8 mg (12 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,20 min, (M+H) 382,2);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,53 - 7,46 (m, 4H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,81 - 4,29 (m, 2H), 3,19 - 3,04 (m, 1H), 2,95 - 2,67 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,64 - 1,42 (m, 5H).

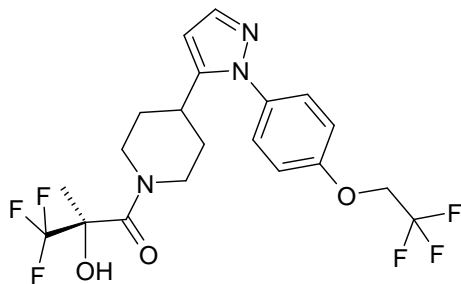
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-{4-[2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona («A48»)



- 5 Preparación según el procedimiento descrito para el ejemplo «A1»; rendimiento: 188 mg (62 %), sólido incoloro; (pureza: 99 %, tR: 2,14 min, (M+H) 432,1-434,1);

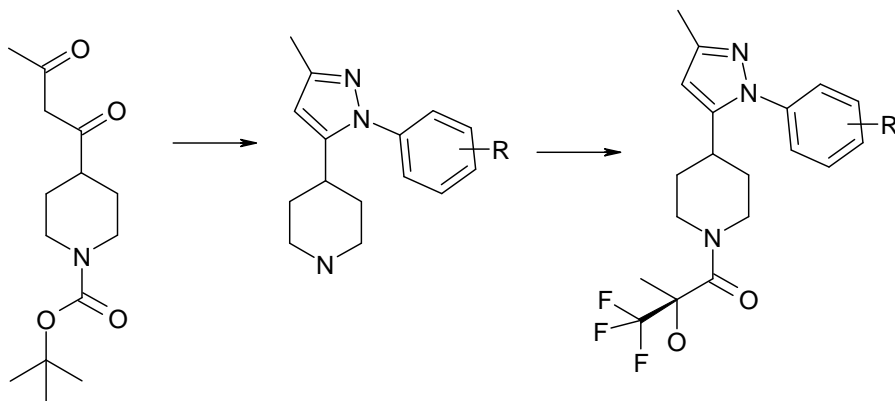
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,33 - 6,26 (m, 1H), 4,83 - 4,28 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,06 - 2,82 (m, 2H), 2,69 - 2,51 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,62 - 1,35 (m, 5H).

- 10 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(4-{2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il}-piperidin-1-il)-propan-1-ona («A49»)



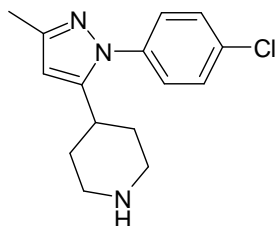
Preparación según el procedimiento descrito para el ejemplo «A1»; rendimiento: 251 mg (64 %), sólido incoloro; (pureza: 99 %, tR: 2,24 min, (M+H) 466,2);

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,33 - 6,26 (m, 1H), 4,85 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 4,80 - 4,27 (m, 2H), 3,03 - 2,84 (m, 2H), 2,68 - 2,51 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,62 - 1,38 (m, 5H).



(R)-1-(4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A50»)

- 20 50.1 4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-piperidina



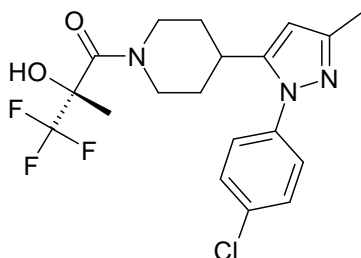
5 Se disolvieron éster terc-butílico del ácido 4-(3-oxo-butiril)-piperidin-1-carboxílico (192,0 mg; 0,713 mmol) y clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (140,4 mg; 0,784 mmol) en etanol (5,0 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200).

Rendimiento: 38 mg (14 %), aceite de color amarillo, éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico;

Rendimiento: 24 mg (12 %), aceite de color amarillo (12 %), 4-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-piperidina;

10 Rendimiento: 140 mg (69 %), sólido/aceite de color amarillo (cristalizado tras dejarlo reposar)

50.2 (R)-1-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A50»)



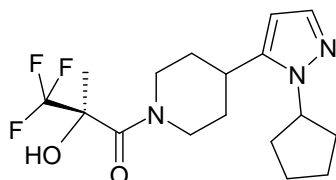
La reacción de acilación se realizó como se describe para el ejemplo «A1».

15 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200).

Rendimiento: 136 mg (67 %), sólido incoloro; (pureza 99,5 %, tR: 2,22 min, (M+H) 416,2-418,1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,85 - 4,29 (m, 2H), 3,04 - 2,88 (m, 2H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,61 - 1,36 (m, 5H).

(R)-1-[4-(2-Ciclopentil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A51»)



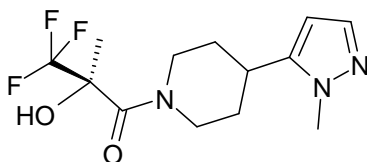
20

Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A17».

Rendimiento: 55 mg (11 %), sólido incoloro; (pureza 99,1 %, tR: 3,73 min);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,00-1,98 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 7H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,52 - 1,35 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A52»)



5

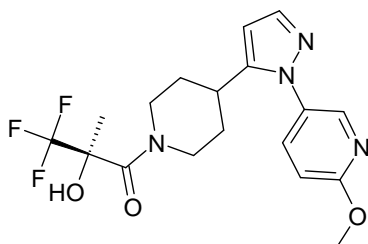
Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A17».

Rendimiento: 98 mg (11 %), sólido de color marrón; (pureza 99,5 %, tR: 2,45 min);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,79-4,78 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,69-2,67 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,63-1,30 (m, 5H).

10

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona («A53»)



Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A17».

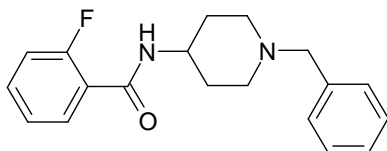
Rendimiento: 15 mg (8 %), sólido incoloro; (pureza 98 %, tR: 3,54 min);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 3H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 5H).

15

5-(2-Fluoro-fenil)-4-[1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona («A54»)

54.1 N-(1-Bencil-piperidin-4-il)-2-fluoro-benzamida

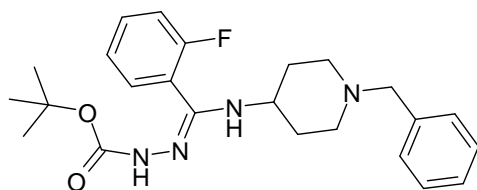


20

Se disolvieron 4-amino-N-bencilpiperidina (0,87 ml; 4,613 mmol) y N-etildiisopropilamina (1,43 ml; 8,388 mmol) en diclorometano (2 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de cloruro de 2-fluorbenzoilo (0,50 ml; 4,194 mmol) disuelto en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se extrajo con HCl 1 N, se lavó con NaOH 2 N y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; rendimiento: 1,04 g (79 %).

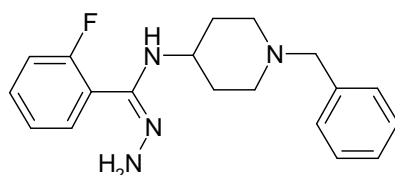
25

54.2 Éster terc-butílico del ácido N'-[1-(1-Bencil-piperidin-4-ilamino)-1-(2-fluoro-fenil)-met-(E)-iliden]-hidrazincarboxílico



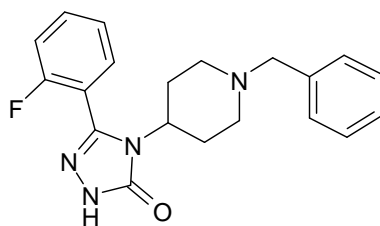
5 Se disolvió N-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-fluoro-benzamida (1,040 g; 3,329 mmol) en tolueno (20,0 ml) y se añadió pentacloruro de fósforo (832,0 mg; 3,995 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo a 130 °C durante 4 h. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en THF seco (40,0 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de éster terc-butílico del ácido hidrazincarboxílico (792,0 mg; 5,993 mmol) en THF seco (40,0 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional; rendimiento: 808 mg (57 %).

10 54.3 N'-amino-N-(1-bencil-4-piperidil)-2-fluoro-benzamidina



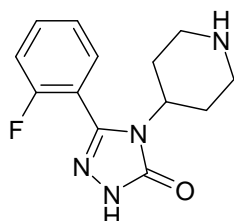
15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido N'-[1-(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-1-(2-fluoro-fenil)-met-(E)-iliden]-hidrazincarboxílico (808,0 mg; 1,894 mmol) en solución de HCl (4,0 M en dioxano; 20,0 ml) y se agitó a 25 °C durante 20 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de hidróxido sódico 2 N, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; rendimiento: 600 mg (97 %).

54.4 4-(1-Bencil-piperidin-4-il)-5-(2-fluoro-fenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona



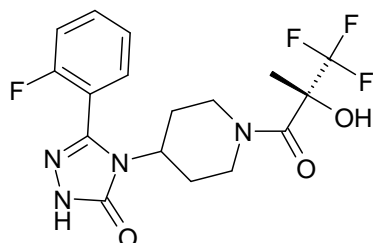
20 Se disolvió 1,1'-carbonildiimidazol (124,9 mg; 0,770 mmol) en THF (80 ml) y se calentó a 50 °C. Se disolvió N'-amino-N-(1-bencil-4-piperidil)-2-fluoro-benzamidina (200,0 mg; 0,613 mmol) en THF (50 ml) y se añadió gota a gota durante 2 h. Después de eso, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h sin calentamiento. La mezcla se diluyó con diclorometano y se extrajo con NaOH 1 N y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida; rendimiento: 30 mg (14 %).

25 54.5 5-(2-Fluoro-fenil)-4-piperidin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona



Se disolvió 4-(1-bencil-piperidin-4-il)-5-(2-fluoro-fenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (50,0 mg; 0,142 mmol) en THF (10 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C a presión normal y temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional; rendimiento: 35 mg (94 %).

- 5 54.6 5-(2-Fluoro-fenil)-4-[1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona («A54»)

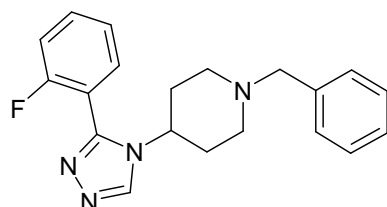


- 10 Se disolvieron 5-(2-fluoro-fenil)-4-piperidin-4-il-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (35,0 mg; 0,133 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (25,3 mg; 0,160 mmol) en DMF (1,0 ml) y la mezcla se enfrió en un baño con hielo. Se añadieron HATU (76,1 mg; 0,200 mmol) y N-etildisopropilamina (0,06 ml; 0,334 mmol), se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 h. La reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa; rendimiento: 10 mg (18 %), sólido blanquecino; (pureza: 100 %, tR: 1,73 min, (M+H) 403,1);

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,01 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,57 (td, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,38 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,89 - 4,35 (m, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,17 - 3,03 (m, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,36 - 2,09 (m, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 3H).

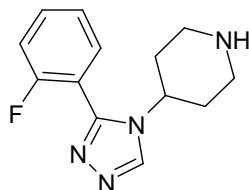
(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A55»)

55.1 1-Bencil-4-[3-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-piperidina



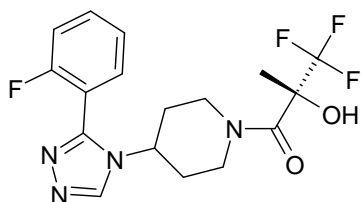
- 20 Se añadieron ácido toluen-4-sulfónico monohidratado (61,1 mg; 0,355 mmol) y dimetoximetil-dimetil-amina (0,54 ml; 4,068 mmol) a una solución de N'-amino-N-(1-bencil-4-piperidil)-2-fluoro-benzamidina (1,0 g; 3,064 mmol) en tolueno seco (0,35 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h usando un aparato Dean-Stark y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución de carbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en fase inversa; rendimiento: 250 mg (24 %).

55.2 4-[3-(2-Fluoro-fenil)-1,2,4-triazol-4-il]-piperidina



Hydrogenación como se describe para el ejemplo 54 (paso 54.5). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; rendimiento: 150 mg (82 %).

55.3 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A55»)

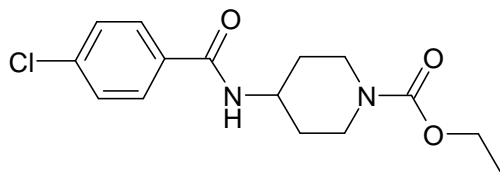


5 La reacción de acilación se realizó como se describe para el ejemplo 54 (paso 54.6); purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa; rendimiento: 23 mg (10 %), sólido incoloro; (pureza: 100 %, tR: 1,68 min, (M+H) 387,1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,91 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,59 (td, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,89 - 4,36 (m, 2H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,13 - 2,57 (m, 2H), 2,01 - 1,77 (m, 4H), 1,54 (s, 3H).

(R)-1-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A56»)

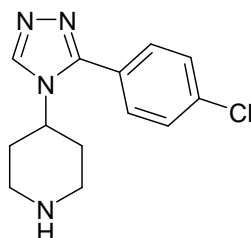
56.1 Éster etílico del ácido 4-(4-cloro-benzoilamino)-piperidin-1-carboxílico



10 Se disolvió éster etílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (738,0 mg; 4,285 mmol) en diclorometano seco (7,5 ml) y se añadió cloruro de 4-clorobenzóilo (0,551 ml; 4,285 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 min. La temperatura se incrementó durante la adición desde temperatura ambiente a 35 °C y se formó un precipitado marrón pálido. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró mediante succión y se evaporó hasta sequedad. El residuo sólido se trituroó con éter dietílico, se filtró mediante succión, se lavó con éter dietílico y se secó; rendimiento: 929 mg (70 %); (pureza: 98,2 %, tR: 2,02 min, (M+H) 311,1).

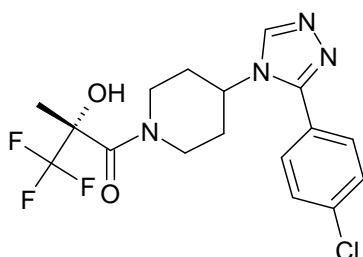
20 Los siguientes pasos (56.2 a 56.4) se realizaron como se describe para el ejemplo «A54» (pasos 54.2 y 54.3) y el ejemplo «A55» (paso 55.1).

56.5 4-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-piperidina



25 Se disolvió éster etílico del ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-piperidin-1-carboxílico (305,0 mg; 0,911 mmol) en cloroformo (7,5 ml) y se añadió yodotrimetilsilano (0,248 ml; 1,822 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaOH 2 N y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró mediante succión y se evaporó hasta sequedad; rendimiento: 163 mg (68 %).

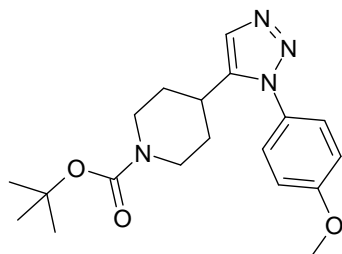
56.6 (R)-1-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona



La reacción de acilación se realizó como se describe para el ejemplo «A54» (paso 54.6). Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF, columna de gel de sílice Si50 12 g DCM/MeOH [5 %]); rendimiento: 107 mg (43 %); (pureza: 100 %, tR: 1,84 min, (M+H) 403,1-405,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,66 (s, 1H), 7,71 - 7,49 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 4,71 - 4,54 (m, 2H), 4,43 - 4,24 (m, 1H), 2,89 - 2,63 (m, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,96 - 1,78 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).

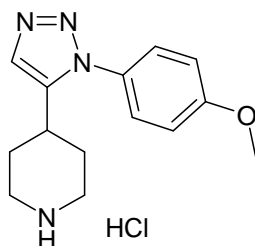
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona («A57»)

57.1 Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidin-1-carboxílico



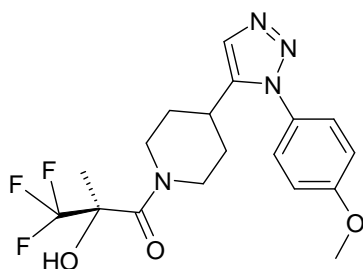
Se disolvieron éster terc-butílico del ácido 4-etinil-piperidin-1-carboxílico (300,0 mg; 1,167 mmol) y 4-azidoanisol (191,4 mg; 1,284 mmol) en dioxano (4,0 ml). Sal sódica del ácido L-ascórbico (34,7 mg; 0,175 mmol) en agua (0,2 ml) y se añadió a la solución amarilla con agitación. La solución de reacción se purgó con argón y sulfato de cobre pentahidratado (6,2 mg; 0,023 mmol) en una única porción. La suspensión se purgó con argón durante 10 minutos y se agitó a 100 °C durante 7 h. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con dioxano. El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo oleoso se trituró con éter dietílico, el precipitado se recogió por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se usó sin purificación adicional; rendimiento: 285 mg (64 %), aceite de color amarillo.

57.2 Clorhidrato de 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidina



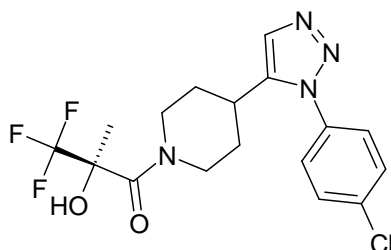
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidin-1-carboxílico (269,0 mg; 0,750 mmol) en solución de HCl (4,0 M en dioxano; 4,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo oleoso se usó sin purificación adicional; rendimiento: 214 mg (97 %).

57.3 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona («A57»)



Se disolvieron clorhidrato de 4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidina (214,0 mg; 0,726 mmol) y ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (229,5 mg; 1,452 mmol) en DMF (2,5 ml). La solución de color amarillo se enfrió en un baño con hielo. Se añadió N-etildiisopropilamina (657 mg; 5,082 mmol) y se añadió HATU (607 mg; 1,597 mmol) en una porción, se retiró el baño con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución de carbonato sódico saturada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en fase inversa; rendimiento: 95 mg (33 %), sólido incoloro; (pureza: 100 %, tR: 2,01 min, (M+H) 399,1); RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,51 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,05 - 4,12 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,15 - 3,00 (m, 1H), 2,99 - 2,73 (m, 1H), 2,17 - 1,86 (m, 2H), 1,81 - 1,39 (m, 5H).

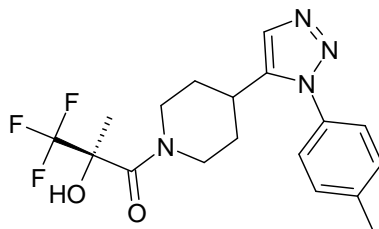
(R)-1-(4-[3-(4-Cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A58»)



15 Preparación según los procedimientos descritos para el ejemplo «A57». Purificación mediante HPLC preparativa (Agilent®, columna: SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 μM; 30 × 150 mm). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 39 mg (29 %), sólido blanquecino; (pureza: 100 %, tR: 2,18 min, (M+H) 403,1-405,1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,51 (s, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 3H).

20 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(3-p-tolil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A59»)

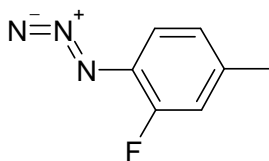


Preparación según los procedimientos descritos para el ejemplo «A57». Purificación mediante HPLC preparativa (Agilent®, columna: SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 μM; 30 × 150 mm). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 15 mg (22 %), sólido blanquecino; (pureza: 100 %, tR: 2,11 min, (M+H) 383,2);

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,40 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 3H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A60»)

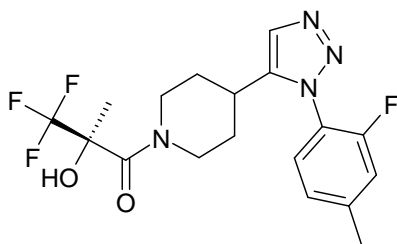
60.1 1-Azido-2-fluoro-4-metil-benceno



5 A una mezcla de 2-fluoro-4-metil-fenilamina (300,0 mg; 2,397 mmol) en ácido acético glacial (2,1 ml) y H₂SO₄ conc. (1 ml) se añadió nitrito sódico (172 mg; 2,487 mmol) en agua (1,5 ml) gota a gota con una enérgica agitación a 0-5 °C. Después de 10 min se añadió urea acuosa a la mezcla de reacción para eliminar el exceso de nitrito sódico. A continuación se añadió azida sódica (171 mg; 2,637 mmol) en agua (1,5 ml) a la mezcla de reacción a 0-5 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, se vertió en agua con hielo y la mezcla resultante se basificó con hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para obtener la azida correspondiente, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación; rendimiento: 150 mg (39 %), aceite de color marrón; tR: 2,50.

Los siguientes pasos (60.2-60.3) se realizaron como se describe para el ejemplo «A57».

60.4 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A60»)

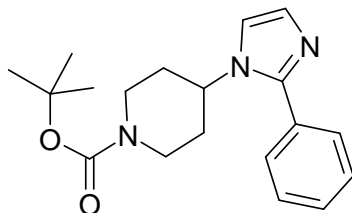


15 Preparación según los procedimientos descritos para el ejemplo «A57». Purificación mediante HPLC preparativa (Agilent®, columna: SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 μM; 30 x 150 mm). Las fracciones puras se liofilizaron; rendimiento: 17 mg (26 %), sólido de color beis; (pureza: 99 %, tR: 2,13 min, (M+H) 401,2);

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,59 - 1,57 (m, 3H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A61»)

61.1 Éster terc-butílico del ácido 4-(2-fenil-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

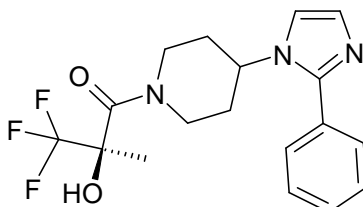


25 Se resuspendieron éster terc-butílico del ácido 4-imidazol-1-il-piperidin-1-carboxílico (100,0 mg; 0,398 mmol), yodobenceno (105,5 mg; 0,517 mmol), acetato de paladio (47 % Pd; 2,7 mg; 0,012 mmol) y yoduro de cobre (159,1 mg; 0,836 mmol) en DMF (2,0 ml). El vial se selló con un septo, se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 5 min y la mezcla se agitó durante 4 h a 140 °C en un aparato de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con amoníaco acuoso (15 %), con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 24 g; DCM/MeOH [2,5 %]); rendimiento: 153 mg (43 %); (tR: 1,51 min, (M+H) 328,2).

61.2 Trifluoroacetato de 4-(2-fenil-imidazol-1-il)-piperidina

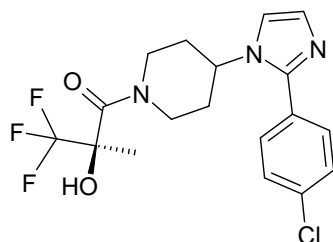
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(2-fenil-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (143,0 mg; 0,437 mmol) en diclorometano (1,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,842 ml; 10,935 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo (249 mg) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

61.3 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A61»)



Se disolvieron trifluoroacetato de 4-(2-fenil-imidazol-1-il)-piperidina (249,0 mg; 0,437 mmol), ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (138,2 mg; 0,875 mmol) y HATU (332,6 mg; 0,875 mmol) en DMF (2,5 ml). Se añadió N-etildisopropilamina (565,2 mg; 4,373 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF, columna de gel de sílice Si50, 24 g). El producto obtenido se resuspendió en acetonitrilo (1,5 ml), se filtró mediante succión, se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y éter dietílico y se secó al vacío a 50 °C durante 2 h. Rendimiento: 92,5 mg (57 %), sólido incoloro; (pureza: 100 %; tR: 1,30 min, (M+H) 368,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,59 - 7,40 (m, 6H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,89 - 4,30 (m, 3H), 3,14 - 2,93 (m, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 1H), 2,05 - 1,73 (m, 4H), 1,54 (s, 3H).

(R)-1-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-imidazol-1-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A62»)

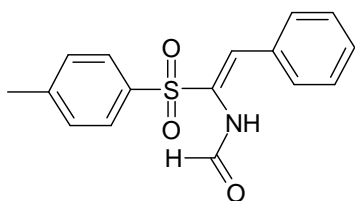


Preparación según los procedimientos descritos para el ejemplo «A61».

Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF, columna de gel de sílice Si50, 24 g; DCM/MeOH [2,5 %]); rendimiento: 55 mg (68 %), sólido incoloro; (pureza: 100 %; tR: 1,46 min, (M+H) 402,1-404,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 2H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,59 - 1,52 (m, 3H).

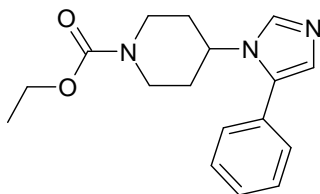
(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(5-fenilimidazol-1-il)-1-piperidil]propan-1-ona («A63»)

63.1 N-[(E)-2-Fenil-1-(toluen-4-sulfonil)-vinil]-formamida



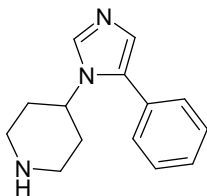
Se disolvió terc-butolato de potasio (948 mg; 8,451 mmol) en THF seco (12,0 ml) bajo argón y se enfrió a -40 °C. Se añadió una solución de 1-isocianometanosulfonyl-4-metil-benceno (1,5 g; 7,683 mmol) en THF seco (6,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40 °C. Se añadió una solución de benzaldehído (815 mg; 7,683 mmol) en THF seco (6,0 ml) gota a gota manteniendo la temperatura a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se neutralizó con solución de HCl 1 N (pH = 7) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. El residuo sólido se trituró con éter metil-terc-butílico, se filtró mediante succión y se lavó con una pequeña cantidad de éter metil-terc-butílico y éter dietílico y se secó. Rendimiento: 2,0 g (86 %), sólido de color marrón claro (pureza: 100 %; tR: 2,04 min, (M+H) 302,1).

63.2 Éter etílico del ácido 4-(5-fenil-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico



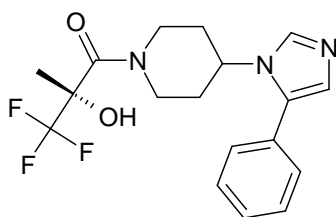
Se disolvió N-[(E)-2-fenil-1-(toluen-4-sulfonyl)-vinil]-formamida (2,0 g; 6,637 mmol) en THF seco (30,0 ml) y se enfrió hasta -10 °C. Se añadió trietilamina (9,2 ml; 66,366 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. Se añadió cloruro de fosforilo (1,83 ml; 19,910 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 min manteniendo la temperatura a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min más. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF seco (25,0 ml) y se añadió gota a gota a una solución de éster etílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (2,29 g; 13,273 mmol) en metanol (15,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo oleoso se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró mediante succión y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50, 120 g); rendimiento: 387 mg (19 %), aceite de color marrón (pureza: 98,3 %; tR: 1,37 min, (M+H) 300,2).

63.3 4-(5-Fenil-imidazol-1-il)-piperidina



Se disolvió éster etílico del ácido 4-(5-fenil-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (387,0 mg; 1,294 mmol) en THF seco (20,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió metililitio (solución al 5 % en dietiléter) (2,03 ml; 3,234 mmol) gota a gota bajo atmósfera de argón durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min más. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se hizo reaccionar sin purificación; rendimiento: 164 mg (56 %).

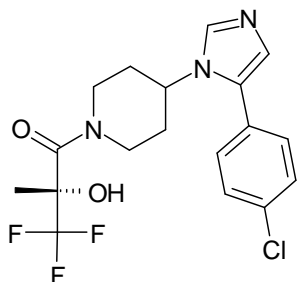
63.4 (2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(5-fenilimidazol-1-il)-1-piperidil]propan-1-ona («A63»)



Se disolvieron 4-(5-fenil-imidazol-1-il)-piperidina (164,0 mg; 0,721 mmol), ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (228,1 mg; 1,443 mmol) y HATU (548,7 mg; 1,443 mmol) en DMF (2,5 ml). Se añadió N-etil-diisopropilamina (0,613 ml; 3,607 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min.

5 La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF, columna de gel de sílice Si50, 40 g). El residuo se trituró en una pequeña cantidad de diclorometano, se filtró mediante succión, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a 50 °C durante 2 h; rendimiento: 60 mg (23 %), sólido incoloro; (pureza: 100 %; tR: 1,40 min, (M+H) 368,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 3H), 6,96 - 6,91 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,60 - 1,53 (m, 3H).

(2R)-1-[4-[5-(4-Clorofenil)imidazol-1-il]-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A64»)



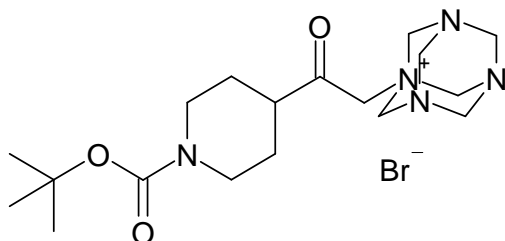
15 Preparación según los procedimientos descritos para el ejemplo «A63».

Purificación mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF, columna de gel de sílice Si50, 12 g); rendimiento: 104 mg (74 %), sólido incoloro; (pureza: 100 %; tR: 1,56 min, (M+H) 402,1-404,1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,94 (s, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,90 - 4,36 (m, 2H), 4,29 - 4,16 (m, 1H), 3,15 - 2,89 (m, 1H), 2,78 - 2,54 (m, 1H), 2,06 - 1,74 (m, 4H), 1,54 (s, 3H).

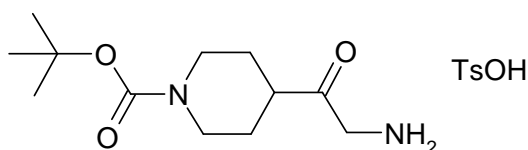
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(3-fenil-3H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A65»)

65.1 Bromuro de 1-[2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-2-oxo-etil]-3,5,7-triaza-1-azonia-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano



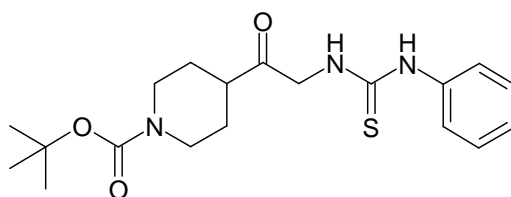
25 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(2-bromo-acetil)-piperidin-1-carboxílico (500,0 mg; 1,633 mmol) en cloroformo (3,0 ml). Se añadió hexametilentetramina (0,172 ml; 1,633 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el precipitado resultante se filtró mediante succión y se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano. El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se resuspendió en éter dietílico, se filtró mediante succión, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío; rendimiento: 725 mg (99 %).

65.2 Tosilato de éster terc-butílico del ácido 4-(2-amino-acetil)-piperidin-1-carboxílico



Se disolvió bromuro de 1-[2-(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-2-oxo-etil]-3,5,7-triaza-1-azonia-triciclo-
 5 [3.3.1.1^{3,7}]decano (725,0 mg; 1,625 mmol) en etanol (3,0 ml) y se añadió ácido toluen-4-sulfónico hidrato (340,0 mg; 1,788 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró mediante succión, se lavó con una pequeña cantidad de etanol y éter dietílico y se secó al vacío a 50 °C durante 2 h; rendimiento: 260 mg (39 %).

65.3 Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fenil-tioureido)-acetil]-piperidin-1-carboxílico

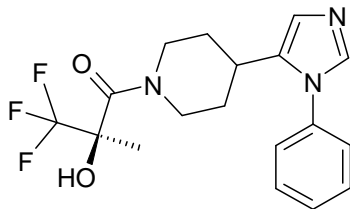


Se resuspendió tosilato de éster terc-butílico del ácido 4-(2-amino-acetil)-piperidin-1-carboxílico (121,0 mg;
 0,292 mmol) en THF seco (5,0 ml) e isotiocianato de fenilo (78,3 mg; 0,579 mmol). Se añadió trietilamina (107,4 mg;
 1,061 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y a 55 °C durante 1 h. La
 15 mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró mediante succión y se evaporó hasta sequedad. El residuo se mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50, 24 g); rendimiento: 45 mg (41 %).

65.4 Trifluoroacetato de 4-(3-fenil-3H-imidazol-4-il)-piperidina

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fenil-tioureido)-acetil]-piperidin-1-carboxílico (180,0 mg; 0,477 mmol)
 en ácido acético glacial (2,0 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción de enfrió a 0-5 °C y se
 20 añadió peróxido de hidrógeno (30 %; 0,488 ml; 4,773 mmol) gota a gota. Se retiró el baño con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 5 °C hasta temperatura ambiente. La mezcla de dilución se diluyó con tolueno y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (0,368 ml; 4,773 mmol). La solución se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

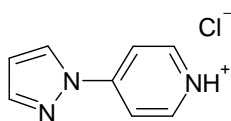
65.5 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(3-fenil-3H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A65»)



La reacción de acilación se realizó como se describe para el ejemplo 61 (paso 61.3). Purificación mediante
 cromatografía ultrarrápida (Companion RF, columna de gel de sílice Si50, 24 g). El residuo oleoso se cristalizó
 mediante trituración con acetonitrilo. Los cristales se filtraron mediante succión, se lavaron con una pequeña
 30 cantidad de acetonitrilo y éter dietílico y se secaron al vacío a 60 °C durante 2 h; rendimiento: 63 mg (26 %);
 (pureza: 99,3 %, tR: 1,32 min, (M+H) 368,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,63 - 7,47 (m, 4H), 7,44 - 7,36
 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 2H), 2,89 - 2,69 (m, 3H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,55 - 1,38 (m, 5H).

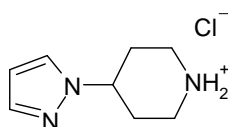
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(5-fenil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A66»)

66.1 Clorhidrato de 4-pirazol-1-il-piridina



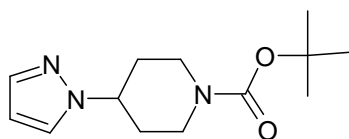
5 Se disolvieron cloruro de 4-cloropiridinio (500,0 mg; 3,333 mmol) y pirazol (680,8 mg; 9,999 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) y se calentó a reflujo durante 14 h. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el precipitado formado se filtró mediante succión, se lavó con acetonitrilo y éter dietílico y se secó al vacío a temperatura ambiente durante 2 h; rendimiento: 564 mg (93 %).

66.2 Clorhidrato de 4-pirazol-1-il-piperidina



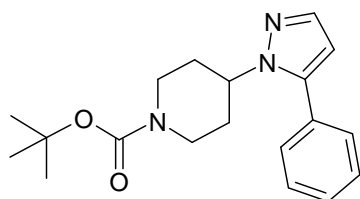
10 Se disolvió clorhidrato de 4-pirazol-1-il-piridina (564,0 mg; 3,105 mmol) en agua (5,0 ml) y la mezcla se hidrogenó con Rh-C (5 %) a 8,3 bares y a 65 °C durante 14 h. La solución de reacción se congeló en un baño de acetona/hielo seco y se liofilizó durante 14 h; rendimiento: 528,5 mg (91 %).

66.3 Éster terc-butílico del ácido 4-pirazol-1-il-piperidin-1-carboxílico



15 Se disolvió clorhidrato de 4-pirazol-1-il-piperidina (528,5 mg; 2,816 mmol) en THF (10,0 ml) y agua (5,0 ml). Se añadió trietilamina (0,976 ml; 7,039 mmol) seguido por la adición de una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,663 ml; 3,097 mmol) en THF (5,0 ml). Se añadió 4-(dimetilamino)piridina (34,4 mg; 0,282 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró mediante succión y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Companion RF; columna de gel de sílice C18, 86 g). Rendimiento: 292 mg (41 %); (pureza: 100 %, tR: 2,01 min, (M+H-t-butilo) 196,1).

20 66.4 Éster terc-butílico del ácido 4-(5-fenil-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico



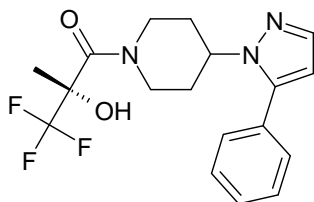
25 Se disolvieron éster terc-butílico del ácido 4-pirazol-1-il-piperidin-1-carboxílico (292,0 mg; 1,162 mmol), yodobenceno (355,5 mg; 1,743 mmol), acetato de tetrabutilamonio (700,6 mg; 2,324 mmol) y acetato de paladio (36,3 mg; 0,162 mmol) en DMA (5,0 ml). El vial se selló con un septo, se burbujó argón a través de la solución durante 5 min y la solución se agitó a 70 °C durante 2 días. Se añadió acetato de paladio (36,3 mg; 0,162 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 66 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró mediante succión y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; SuperFlash SF25; columna C18, 55 g).

30 Rendimiento: 107,5 mg (28 %); (pureza: 98,4 %, 2,52 min, (M+H-t-butilo) 272,2).

66.5 Ditrifluoroacetato de 4-(5-fenil-pirazol-1-il)-piperidina

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(5-fenil-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (107,5 mg; 0,328 mmol) en diclorometano (1,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,631 ml; 8,189 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad; rendimiento: 149 mg (100 %); (HPLC: 99,2 %, tR: 1,32 min, (M+H) 228,2).

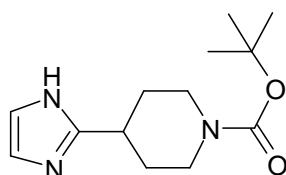
5 66.6 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(5-fenil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A66»)



La reacción de acilación se realizó como se describe para el ejemplo «A62» (paso 62.4). Purificación mediante HPLC preparativa (Agilent®, columna: SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 μM; 30 × 150 mm); rendimiento: 73 mg (61 %); (pureza: 100 %, tR: 2,17 min, (M+H) 368,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,54 - 7,40 (m, 6H), 6,84 (s, 1H), 6,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 2H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 2,98 - 2,83 (m, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 3H).

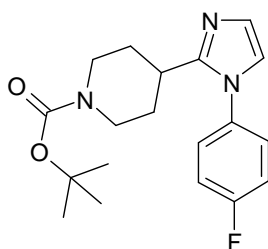
(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A67»)

67.1 Éster terc-butílico del ácido 4-(1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico



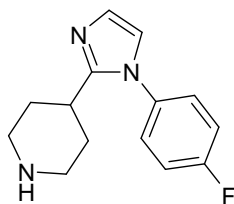
15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-formilpiperidin-1-carboxílico (3,23 g; 15,145 mmol) en metanol (6,74 ml; 11,000 eq.). Se añadió solución de hidróxido de amonio (32 %; 17,40 ml) y 5 min después glicoxal (30 % en agua; 2,57 ml; 15,902 mol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se diluyó con salmuera y agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico
20 y se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200); rendimiento: 1,73 g (45 %).

67.2 Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



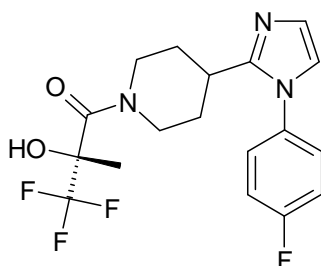
Se resuspendieron éster terc-butílico del ácido 4-(1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (251,3 mg; 1,000 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (285,6 mg; 2,000 mmol), acetato de cobre anhidro (286,8 mg; 1,500 mmol) y una pequeña cantidad de tamices moleculares de 4Å en diclorometano seco (6,0 ml). Se añadió piridina seca (0,163 ml; 2,000 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200); rendimiento: 166 mg (43 %); tR: 1,7 min, (M+H) 346,2.

67.3 4-[1-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina



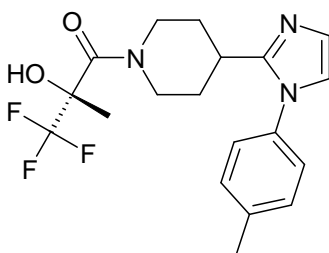
5 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano; 3,0 ml) a éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (144,0 mg; 0,417 mmol) disuelto en dioxano (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (pH 8) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; rendimiento: 62 mg (61 %).

67.4 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A67»)



10 Se disolvieron 4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (62,0 mg; 0,253 mmol), ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (40,0 mg; 0,253 mmol) y HATU (105,7 mg; 0,278 mmol) en DMF (10,0 ml). Se añadió N-etildisopropilamina (0,218 ml; 1,264 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200); rendimiento: 46 mg (47 %); (pureza: 100 %), tR: 1,41 min, (M+H) 386,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,20 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,77 - 4,20 (m, 2H), 3,14 - 2,80 (m, 2H), 2,76 - 2,53 (m, 1H), 1,86 - 1,54 (m, 4H), 1,50 (s, 3H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(1-p-tolil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A68»)

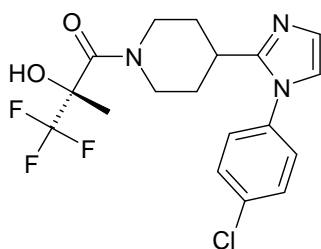


Preparación según los procedimientos descritos para el ejemplo «A67».

Rendimiento: 128 mg (53 %); (pureza: 100 %, tR: 1,47 min, (M+H) 382,2);

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,17 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,79 - 4,18 (m, 2H), 3,12 - 2,82 (m, 2H), 2,72 - 2,53 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,84 - 1,55 (m, 4H), 1,51 (s, 3H).

(R)-1-[4-[1-(4-Cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A69»)

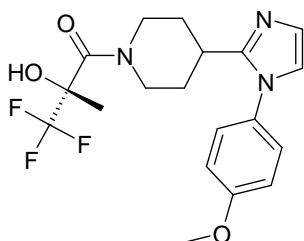


Preparación según los procedimientos descritos para el ejemplo «A67».

Rendimiento: 23 mg (22 %); (pureza: 100 %, tR: 1,52 min, (M+H) 402,1-404,1);

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,23 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,77 - 4,22 (m, 2H), 3,16 - 2,81 (m, 2H), 2,78 - 2,53 (m, 1H), 1,86 - 1,54 (m, 4H), 1,51 (s, 3H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-[1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A70»)



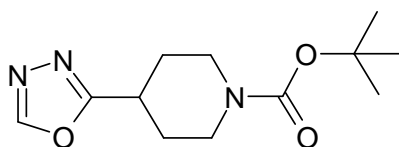
Preparación según los procedimientos descritos para el ejemplo «A67».

10 Rendimiento: 90 mg (42 %); (pureza: 100 %, tR: 1,44 min, (M+H) 398,3);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 4,81 - 4,21 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,09 - 2,84 (m, 2H), 2,75 - 2,54 (m, 1H), 1,85 - 1,56 (m, 4H), 1,51 (s, 3H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-(4-[4-(4-fluorofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A71»)

71.1 Éster terc-butílico del ácido 4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico



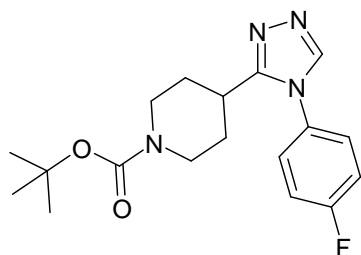
15

Se resuspendió éster terc-butílico del ácido 4-hidrazinocarbonil-piperidin-1-carboxílico (1,40 g; 5,754 mmol) en trimetil ortoformato (10,0 ml), se añadió ácido toluen-4-sulfónico monohidrato (109,5 mg; 0,575 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 130 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200).

20

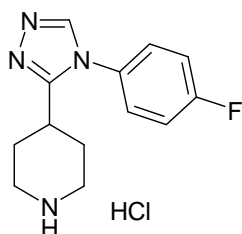
Rendimiento: 1,04 g (71 %); tR: 1,78 min, (M+H-t-butilo) 198,1.

71.2 Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico



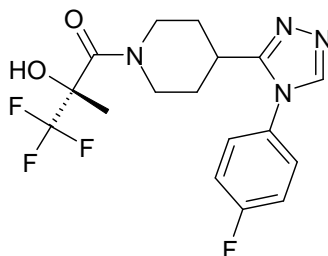
5 Se disolvió una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-piperidin-1-carboxílico (188,0 mg; 0,742 mmol) y ácido trifluoroacético (0,058 ml; 0,742 mmol) en tolueno (3,0 ml). Se añadió 4-fluoranilina (165,0 mg; 1,484 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 14 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 151 mg (59 %), aceite incoloro; (pureza 98 %, tR: 2,03 min, (M+H) 347,2).

71.3 Clorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidina



10 La desprotección de BOC se realizó como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.3). En la siguiente etapa se usó el producto aislado sin purificación adicional.

71.4 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[4-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A71»)

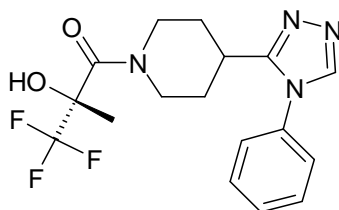


La reacción de acilación se realizó como se describe para el ejemplo «A27».

15 Rendimiento: 74 mg (42 %); (pureza: 100 %, tR: 1,75 min, (M+H) 387,2);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,61 (s, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,79 – 4,16 (m, 2H), 3,15 - 2,89 (m, 2H), 2,84 – 2,57 (m, 1H), 1,88 – 1,57 (m, 4H), 1,51 (s, 3H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(4-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A72»)

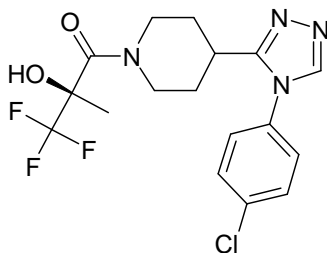


Preparación según los procedimientos descritos para el ejemplo «A71».

Rendimiento: 55 mg (50 %); (pureza: 100 %, tR: 1,70 min, (M+H) 369,1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,63 (s, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 4,82 - 4,16 (m, 2H), 3,17 - 2,92 (m, 2H), 2,82 - 2,56 (m, 1H), 1,89 - 1,57 (m, 4H), 1,50 (s, 3H).

- 5 (R)-1-[4-[4-(4-Cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A73»)



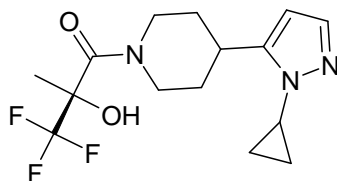
Preparación según los procedimientos descritos para el ejemplo «A71».

Rendimiento: 165 mg (67 %); (pureza: 100 %, tR: 1,89 min, (M+H) 403,1-405,1);

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,19 (s, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 4H), 7,47 - 6,73 (m, 1H), 4,80 - 4,17 (m, 2H), 3,18 - 2,98 (m, 2H), 2,81 - 2,59 (m, 1H), 1,90 - 1,60 (m, 4H), 1,51 (s, 3H).

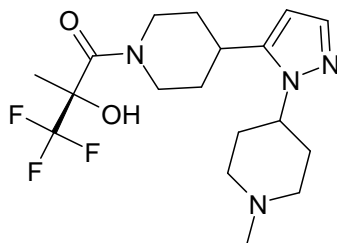
Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga:

- (R)-1-[4-(2-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A74»)



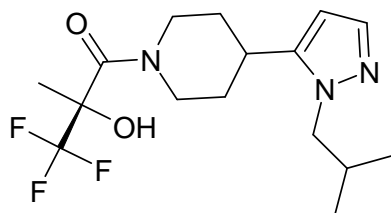
- 15 Purificación mediante HPLC prep.; rendimiento: 65 mg (9 %), sólido blanquecino; (pureza 98,9 %, tR: 2,87 min, (M+H) 332,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,23 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,47-4,45 (m, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 2,72-2,69 (m, 1H), 1,96-1,94 (m, 2H), 1,55 - 1,40 (m, 5H), 1,22 - 1,03 (m, 2H), 0,99 - 0,95 (m, 2H).

- (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A75»)



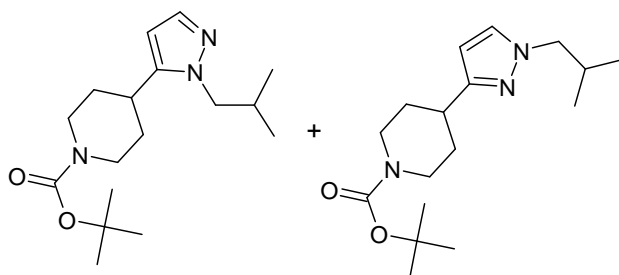
- 20 Purificación mediante HPLC prep.; rendimiento: 5 mg (1 %), sólido blanquecino; (pureza 97,7 %, tR: 2,51 min, (M+H) 389,2); RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ [ppm] 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,89-4,88 (m, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 3H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 7H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,63-1,62 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 5H).

- (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-(2-isobutil-1H-pirazol-3-il)-1-piperidil]-2-metil-propan-1-ona («A76»)

76.1 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2*H*-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico

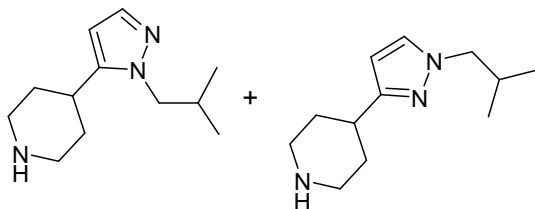
5 Se calentó una solución en agitación de éster *tert*-butílico del ácido 4-((*E*)-3-dimetilamino-acrilóil)-piperidin-1-carboxílico (2,00 g; 7,02 mmol) e hidrazina monohidrato (0,69 ml; 14,04 mmol) en etanol (20,00 ml) a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener éster *tert*-butílico del ácido 4-(2*H*-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (1,60 g; 6,22 mmol; 89 %). En la siguiente etapa se usó el producto sin procesar sin purificación adicional.

10 76.2 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-isobutil-2*H*-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico / éster *tert*-butílico del ácido 4-(1-isobutil-1*H*-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico



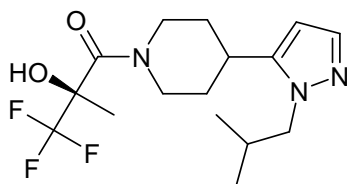
15 A una solución en agitación de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2*H*-pirazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (1,0 g; 3,887 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió carbonato de potasio (1,7 g; 11,662 mmol). Se añadió gradualmente 1-bromo-2-metil-propano (1,08 g; 7,775 mmol) durante un periodo de 15 min y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna. El producto obtenido (2,5 g; 16 %) fue una mezcla de dos regioisómeros, que se tomaron para el siguiente paso sin separación.

20 76.3 4-(2-Isobutil-2*H*-pirazol-3-il)-piperidina/4-(1-isobutil-1*H*-pirazol-3-il)-piperidina



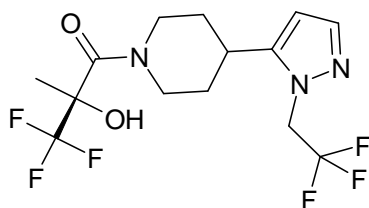
La escisión del grupo BOC se realizó como se describe anteriormente, dando lugar a una mezcla sin procesar de dos regioisómeros, que se tomaron para el siguiente paso sin separación (300 mg; aceite de color amarillo claro).

76.4 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-(2-isobutil-2*H*-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona



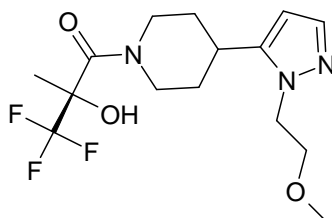
Preparación como se describe anteriormente; el residuo sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa; rendimiento: 10 mg (4 %), goma de color marrón; (pureza 95,8 %, tR: 3,76 min, (M+H) 348,3); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,16-3,14 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 5H), 0,80 (d, *J* = 6,68 Hz, 6H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A77»)



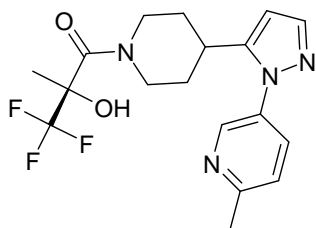
Purificación mediante HPLC prep.; rendimiento: 40 mg (5 %), sólido incoloro; (pureza 99,2 %, tR: 3,65 min, (M+H) 374,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,11 (c, *J* = 9,04 Hz, 2H), 4,83-4,81 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,53-1,35 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[2-(2-metoxietil)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-2-metil-propan-1-one («A78»)



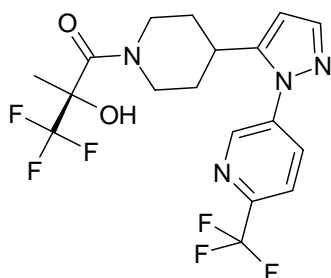
Purificación mediante HPLC prep.; rendimiento: 105 mg (15 %), aceite incoloro; (pureza 98,2 %, tR: 2,84 min, (M+H) 350,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,47-4,45 (m, 1H), 4,20 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,71-2,69 (m, 1H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,52-1,30 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A79»)



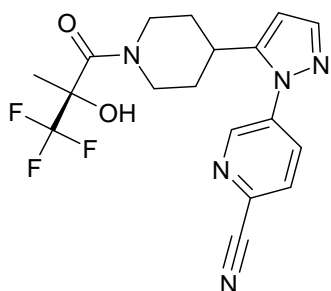
Purificación mediante HPLC prep.; rendimiento: 18 mg (36 %), sólido de color marrón pálido; (pureza 97,5 %, tR: 2,51 min, (M+H) 383,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,56 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A80»)



5 Purificación mediante cromatografía en columna y finalmente mediante trituración con hexano; rendimiento: 165 mg (47 %), sólido incoloro; (pureza 97,2 %, tR: 4,24 min, (M+H) 437,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,48 (sa, 1H), 4,73-4,71 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 5H).

5-{5-[1-((R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-pirazol-1-il]-piridin-2-carbonitrilo («A81»)

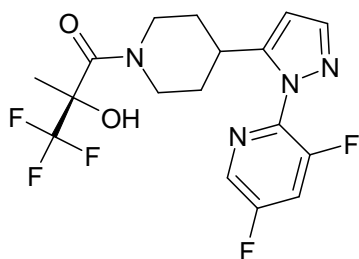


10

Rendimiento: 13 mg (32 %), sólido blanquecino; (pureza 94,6 %, tR: 3,58 min, (M+H) 394,0);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,96-8,94 (m, 1H), 8,25 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 1,72 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,48 (sa, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,71-2,50 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 5H).

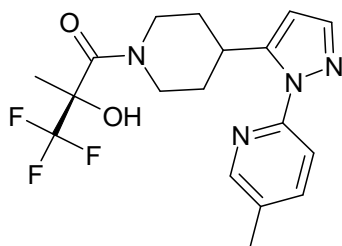
15 (R)-1-[4-[2-(3,5-Difluoro-2-piridil)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A82»)



20

Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 66 mg (29 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 1,93 min, (M+H) 405,1); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,34-8,27 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,88-4,26 (m, 2H), 3,07-2,82 (m, 2H), 2,68-2,41 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,65-1,37 (m, 5H).

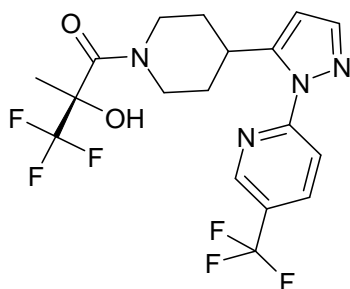
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A83»)



Purificación mediante cromatografía en columna y finalmente mediante trituración con hexano; rendimiento: 20 mg (6 %), sólido incoloro; (pureza 99,6 %, tR: 3,92 min, (M+H) 383,0);

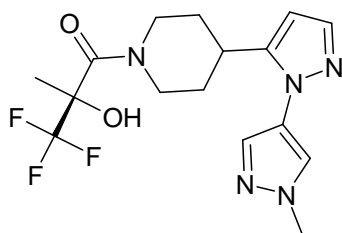
5 RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ [ppm] 8,37 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,71-2,68 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A84»)



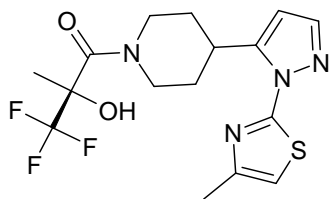
10 Purificación mediante cromatografía de alúmina básica; rendimiento: 110 mg (68 %), sólido blanquecino; (pureza 99,1 %, tR: 4,95 min, (M+H) 437,3); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,92 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,20 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,50-4,49 (m, 1H), 3,91 (t, *J* = 11,20 Hz, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A85»)



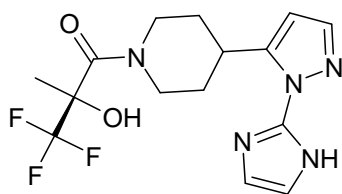
15 Purificación mediante cromatografía en columna; rendimiento: 285 mg (48 %), sólido blanquecino; (pureza 99,5 %, tR: 4,18 min, (M+H) 372,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,08 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,25 (sa, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 5H).

20 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(4-metiliazol-2-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A86»)

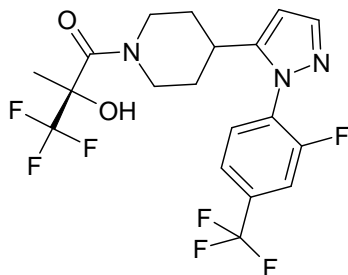


5 Purificación mediante cromatografía en columna; rendimiento: 120 mg (31 %), sólido blanquecino; (pureza 98,3 %, tR: 4,53 min, (M+H) 389,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,08-7,07 (m, 2H), 6,43 (sa, 1H), 4,83-4,81 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,07-2,05 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-{4-[2-(1H-imidazol-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona («A87»)

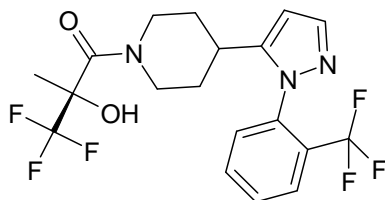


(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A88»)



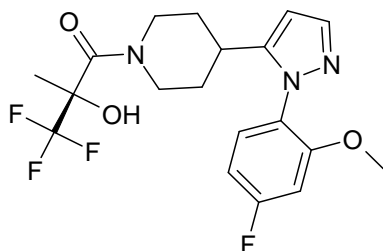
10 Purificación mediante cromatografía en columna; rendimiento: 130 mg (25 %), sólido incoloro; (pureza 97,2 %, tR: 4,66 min, (M+H) 454,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,05 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,41 (sa, 1H), 4,70-4,68 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 1H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 6H).

15 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A89»)



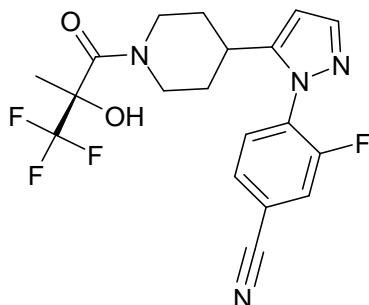
20 Purificación mediante cromatografía en columna; rendimiento: 400 mg (51 %), goma de color marrón; (pureza 98,5 %, tR: 4,67 min, (M+H) 436,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,91-7,90 (m, 2H), 7,81 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,86-2,84 (m, 1H), 1,96-1,94 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A90»)



5 Rendimiento: 77 mg (70 %), sólido de color amarillo pálido; (pureza 97,5 %, tR: 3,89 min, (M+H) 416,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,51 (d, *J* = 1,72 Hz, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,24 (sa, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,70-2,49 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 3H), 1,49-1,30 (m, 5H).

3-Fluoro-4-[5-[1-[(R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]-4-piperidil]-2H-pirazol-1-il]benzonitrilo («A91»)

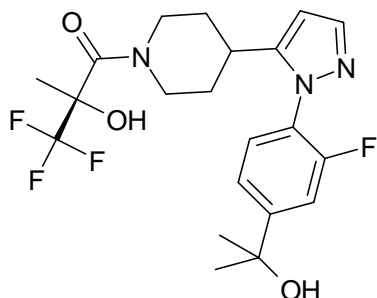


Purificación mediante cromatografía en columna y finalmente mediante trituración con hexano;

rendimiento: 30 mg (8 %), sólido blanquecino; (pureza 94,0 %, tR: 3,96 min, (M+H) 411,0);

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,21 (dd, *J* = 10,0, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,0, 1,20 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,41 (sa, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 2H), 2,74-2,72 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 5H).

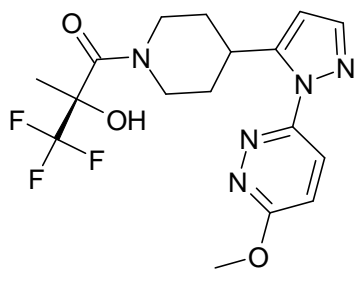
(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[2-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A92»)



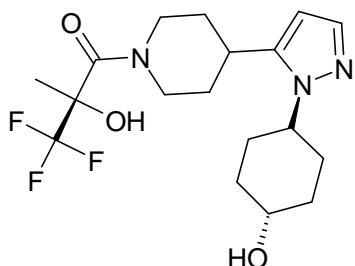
15

Purificación mediante HPLC prep.; rendimiento: 45 mg (16 %), sólido blanquecino; (pureza 94,8 %, tR: 3,67 min, (M+H) 444,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,34 (sa, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 12H).

20 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[2-(6-metoxi-piridazin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona («A93»)

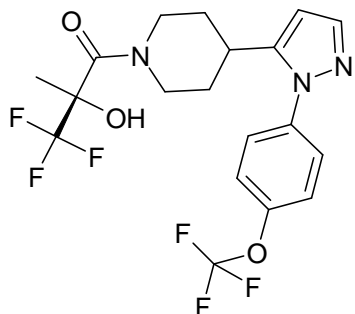


(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[2-(4-hidroxiciclohexil)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-2-metil-propan-1-ona («A94»)



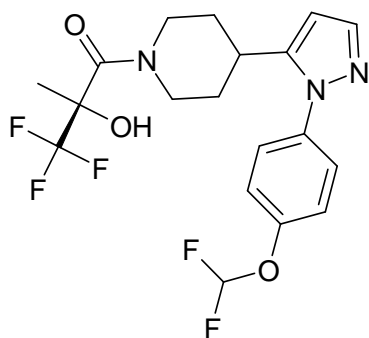
- 5 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 35 mg (73 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 1,64 min, (M+H) 390,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,30 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,92-4,33 (m, 3H), 4,26-4,03 (m, 1H), 3,57-3,42 (m, 1H), 3,23-2,63 (m, 3H), 2,03-1,66 (m, 9H), 1,63-1,19 (m, 6H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A95»)



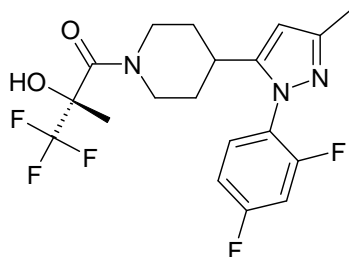
- 10 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 104 mg (67 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,31 min, (M+H) 452,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,67-7,60 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,93-4,20 (m, 2H), 3,09-2,94 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 5H).

(R)-1-[4-[2-[4-(Difluorometoxi)fenil]-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A96»)



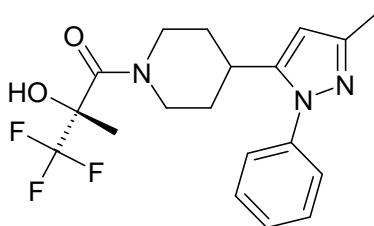
5 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 139 mg (69 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,15 min, (M+H) 434,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,56-7,14 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 6,39-6,27 (m, 1H), 5,02-4,14 (m, 2H), 3,06-2,91 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,68-1,37 (m, 5H).

(R)-1-(4-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A97»)



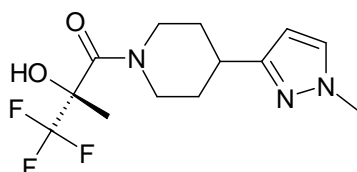
10 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 126 mg (76 %), sólido incoloro; (pureza 99,6 %, tR: 2,10 min, (M+H) 418,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,64-7,50 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,88-4,17 (m, 2H), 3,06-2,79 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,61-1,32 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A98»)



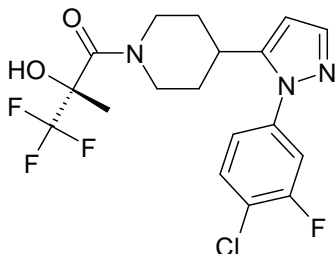
15 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 259 mg (81 %), sólido incoloro; (pureza 99,5 %, tR: 2,04 min, (M+H) 382,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,56-7,48 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,83-4,27 (m, 2H), 3,01-2,87 (m, 2H), 2,65-2,49 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,63-1,32 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A99»)



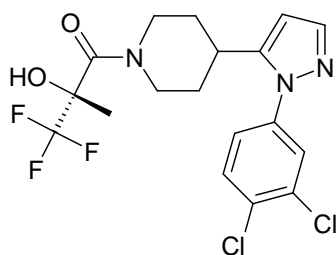
La síntesis de «A21» también proporcionó un regioisómero, que se separó mediante HPLC preparativa; rendimiento: 30 mg (4 %), aceite incoloro; (pureza 98,4 %, tR: 2,59 min, (M+H) 306,0); ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,11-3,09 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,55-1,30 (m, 5H).

- 5 (R)-1-{4-[2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A100»)



- 10 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 91 mg (66 %), sólido incoloro; (pureza 98,3 %, tR: 2,27 min, (M+H) 420,1-422,1); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,77 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,88-4,23 (m, 2H), 3,15-2,54 (m, 3H), 1,93-1,28 (m, 7H).

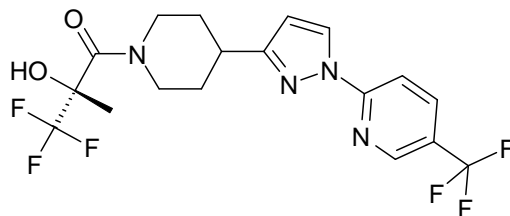
- (R)-1-{4-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A101»)



- 15 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 192 mg (86 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,37 min, (M+H) 436,0-440,0);

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,87-7,76 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,92-4,21 (m, 2H), 3,19-2,55 (m, 3H), 1,98-1,35 (m, 7H).

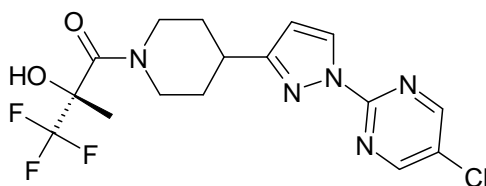
- (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A102»)



- 20 Purificación mediante HPLC prep.; rendimiento: 175 mg (28 %), sólido blanquecino; (pureza 98,9 %, tR: 5,11 min, (M+H) 437,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,84 (dd, *J* = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,74-4,72 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 3,20-3,19 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,00-1,98 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,53-1,52 (m, 3H).

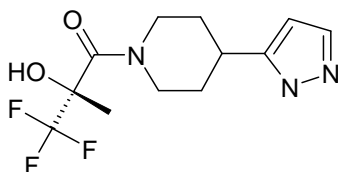
- 25

- (R)-1-{4-[1-(5-Cloro-pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A103»)



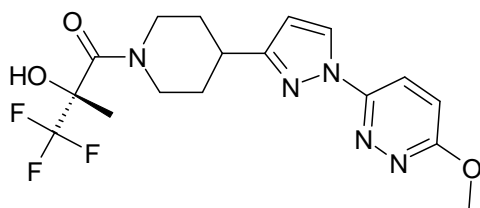
5 Purificación mediante HPLC prep.; rendimiento: 16 mg (15 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,01 min, (M+H) 404,0-406,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,94 (s, 2H), 8,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,89-4,31 (m, 2H), 3,29-3,08 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 1H), 2,91-2,71 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,80-1,43 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A104»)



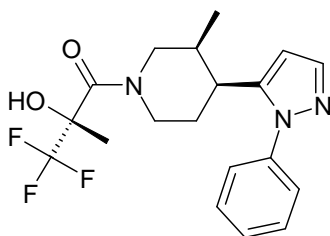
10 Purificación mediante HPLC prep.; rendimiento: 11 mg (6 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 1,53 min, (M+H) 292,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12,68-12,29 (m, 1H), 7,68-7,27 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,84-4,28 (m, 2H), 3,24-3,04 (m, 1H), 2,99-2,65 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,67-1,40 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona («A105»)



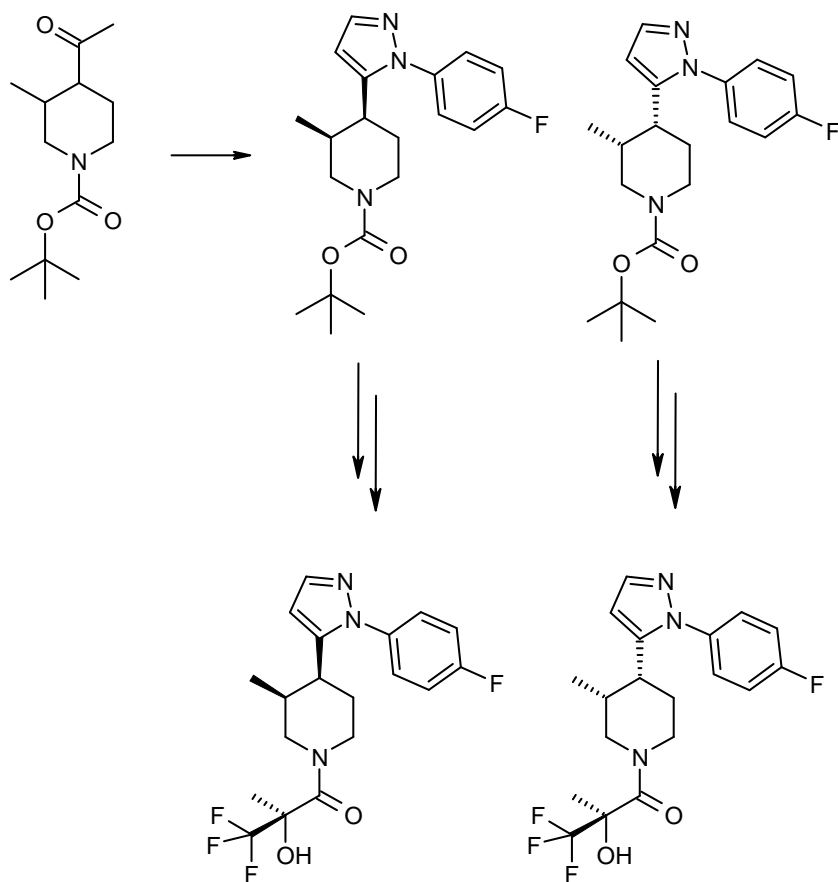
15 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 93 mg (51 %), sólido incoloro; (pureza 98,2 %, tR: 2,04 min, (M+H) 400,1); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,05-4,25 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,34-2,67 (m, 3H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,85-1,45 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(3S,4S)-3-metil-4-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona («A106»)



20 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 13 mg (28 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,07 min, (M+H) 382,1); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ [ppm] 7,59-7,36 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 6,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,59-4,42 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 3,17-3,05 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 1H), 1,78-1,61 (m, 2H), 1,61-1,42 (m, 3H), 0,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

25 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(3S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A107») y (R)-3,3,3-trifluoro-1-[(3R,4R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A108»)



107.1/108.1 Éster terc-butílico del ácido (3S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico y éster terc-butílico del ácido (3R,4R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico

5 Se dispusieron en un vial éster terc-butílico del ácido 4-acetil-3-metil-piperidin-1-carboxílico (250,0 mg; 1,015 mmol) y terc-butoxi bis(dimetilamino)metano (187,7 mg; 1,066 mmol) y se agitó durante 45 min a 100 °C. Se formó una solución amarilla transparente. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con metanol (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de (4-fluoro-fenil)-hidrazina (168,4 mg; 1,015 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200). Las fracciones puras se combinaron, se eliminó el acetonitrilo al vacío, se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; rendimiento: 215 mg (59 %), aceite de color rojo anaranjado (cis/trans: 95/5).

10

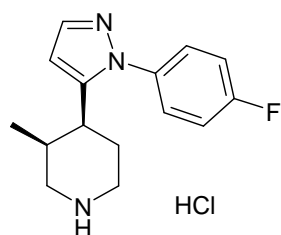
Se separaron 210 mg de esta mezcla diastereomérica mediante cromatografía quiral:

SFC; columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO₂/metanol: 95/5; 220 nm

15 Rendimiento: 108.1: 83 mg (40 %), aceite de color amarillo;

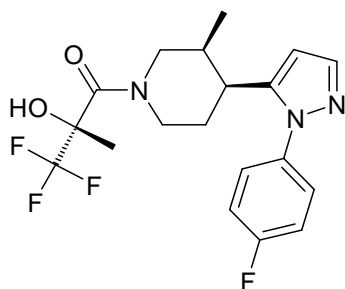
107.1: 71 mg (34 %), aceite de color amarillo.

107.2 Clorhidrato de (3S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidina



Preparación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.3).

107.3 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-((3S,4S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A107»)

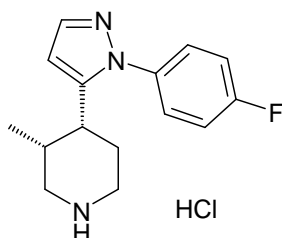


5

Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.4); rendimiento: 33 mg (79%), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,1 min, (M+H) 400,1); HPLC (Chiralpak AD-H; CO₂/MeOH- 95/5): tR 3,32 min; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ [ppm] 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 6,74 (sa, 1H), 6,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,63-4,44 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 1H), 3,24-2,88 (m, 3H), 1,92 (cd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 3H), 0,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H); [α]_D²⁰ = -75,4° (±0,84°).

10

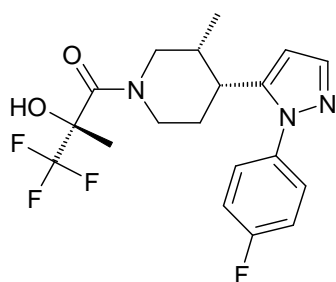
108.2 Clorhidrato de (3R,4R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidina



Preparación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.3).

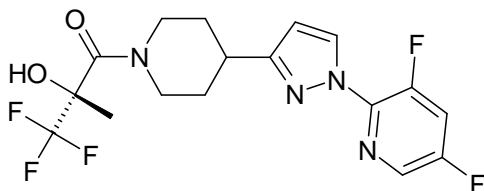
108.3 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-((3R,4R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A108»)

15



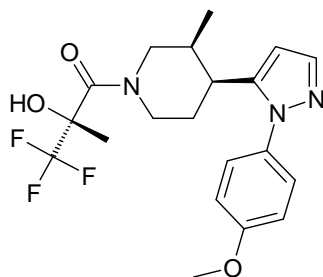
Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.4); rendimiento: 304 mg (94 %), espuma de color amarillo; (pureza 100 %, tR: 2,11 min, (M+H) 400,1); HPLC (Chiralpak AD-H; CO₂/MeOH- 95/5): tR 2,00 min.

5 (R)-1-{4-[1-(3,5-Difluoro-piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A109»)



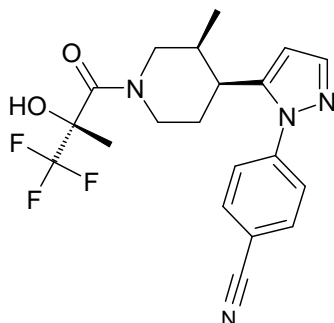
10 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 30 mg (13 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,05 min, (M+H) 405,1); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ [ppm] 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 8,28 (ddd, J = 10,8, 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,89 – 4,35 (m, 2H), 3,34-3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,98 – 2,78 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,77 – 1,53 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-((3S,4S)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A110»)



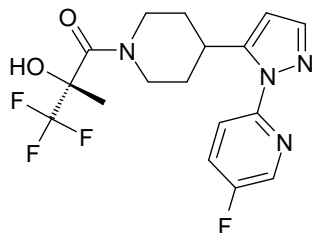
15 Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.4); rendimiento: 36 mg (53 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,08 min, (M+H) 412,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ [ppm] 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42-7,23 (m, 2H), 7,17-6,93 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,29-4,04 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,27-3,06 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,01-1,81 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 2H), 1,53 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,61 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

20 4-{5-[1-(3S,4S)-3-Metil-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo («A111»)



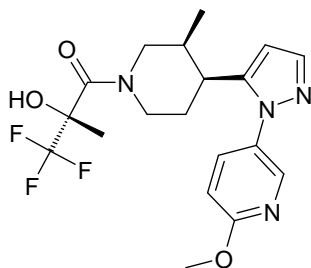
25 Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.4); rendimiento: 32 mg (56 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,06 min, (M+H) 407,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ [ppm] 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,66-4,46 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,34 (dt, J = 11,1, 4,2 Hz, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 0,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

(2R)-1-[4-[2-(5-Fluoro-2-piridil)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A112»)



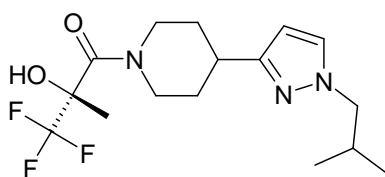
5 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (CombiFlashRF 200); rendimiento: 189,5 mg (87 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,09 min, (M+H) 387,1); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,96-4,32 (m, 2H), 3,76-3,59 (m, 1H), 3,20-2,53 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,68-1,32 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-((3S,4S)-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A113»)



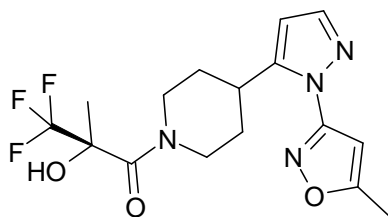
10 Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.4); rendimiento: 68 mg (77 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 1,97 min, (M+H) 413,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ [ppm] 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,7, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,70 (sa, 1H), 6,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,58-4,43 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,23-2,87 (m, 3H), 2,00-1,82 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 3H), 0,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

15 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-(1-isobutil-1H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona («A114»)



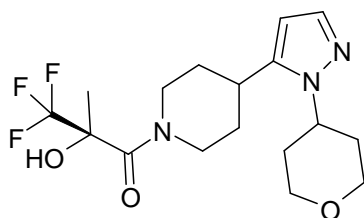
20 La síntesis de «A76» también proporcionó un regioisómero, que se separó mediante HPLC preparativa; rendimiento: 42 mg (11 %), goma de color marrón pálido; (pureza 96,0 %, tR: 3,77 min, (M+H) 348,3); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] 7,28-7,27 (m, 1H), 6,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,57 (sa, 1H), 4,60-4,45 (m, 2H), 3,87 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 5H), 0,90 (d, J = 6,80 Hz, 6H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metil-isoxazol-3-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A115»)



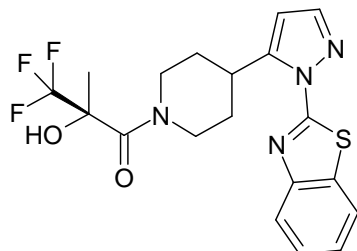
5 Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna; rendimiento: 75 mg (23 %), goma de color marrón; (pureza 99,4 %, tR: 3,92 min, (M+H) 373,0); RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ [ppm] 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,80-2,78 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona («A116»)



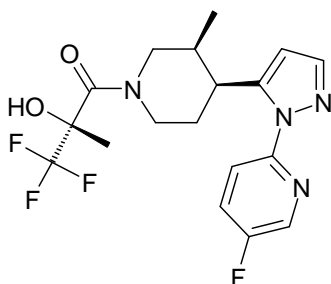
10 Purificación mediante HPLC prep. y finalmente mediante trituración con hexano; rendimiento: 120 mg (28 %), sólido blanquecino; (pureza 99,1 %, tR: 3,09 min, (M+H) 376,3); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,35 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,50 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 5H).

(R)-1-[4-(2-Benzotiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A117»)



15 Purificación mediante cromatografía en columna; rendimiento: 150 mg (49 %), sólido blanquecino; (pureza 99,1 %, tR: 5,10 min, (M+H) 425,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,17-2,15 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 5H).

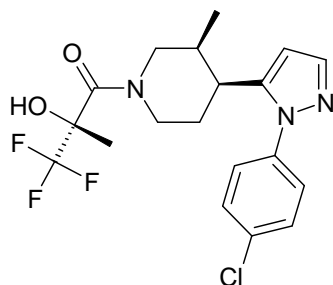
20 (R)-3,3,3-Trifluoro-1-{(3S,4S)-4-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A118»)



Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.4); rendimiento: 63 mg (77 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 2,16 min, (M+H) 401,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ [ppm] 8,49 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,91 (td, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,34/6,32 (2 x d, *J* = 1,5 Hz, 1H, relación = 10:1, mezcla de rotámeros), 4,74-4,61 (m, 1H), 4,43-4,26 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,60/1,58 (2 x s, 3H, relación = 10:1, mezcla de rotámeros), 0,71-0,61 (m, 3H).

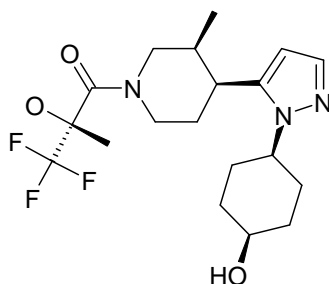
5

(R)-1-((3S,4S)-4-[2-(4-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A119»)



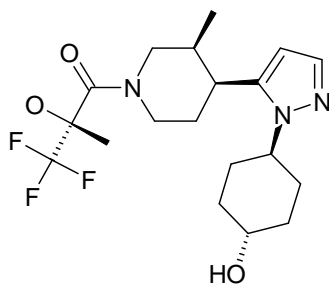
10 Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.4); rendimiento: 140 mg (88 %), sólido incoloro; (pureza 99,5 %, tR: 2,25 min, (M+H) 416,1-418,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,69-7,56 (m, 3H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,13-6,84 (m, 1H), 6,51-6,11 (m, 1H), 4,98-3,95 (m, 2H), 3,30-2,62 (m, 3H), 2,04-1,79 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 0,71-0,41 (m, 3H).

15 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-((3S,4S)-4-[2-(4-hidroxi-ciclohexil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A120»)



20 Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.4); rendimiento: 28 mg (73 %), sólido incoloro; (pureza 100 %, tR: 1,75 min, (M+H) 404,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ [ppm] 7,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 2H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 2,44-2,20 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 2,00-1,75 (m, 3H), 1,70-1,61 (m, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,55-1,43 (m, 2H), 0,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

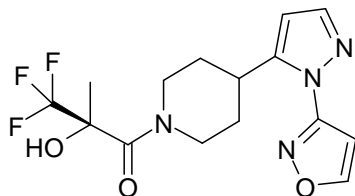
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-((3S,4S)-4-[2-(4-hidroxi-ciclohexil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona («A121»)



Preparación y purificación como se describe para el ejemplo «A32» (paso 32.4); rendimiento: 18 mg (63 %), sólido incoloro; (pureza 96 %, tR: 1,71 min, (M+H) 404,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ [ppm] 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,68-4,53 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,11-1,84 (m, 6H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 3H), 1,50-1,34 (m, 2H), 0,65 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

5

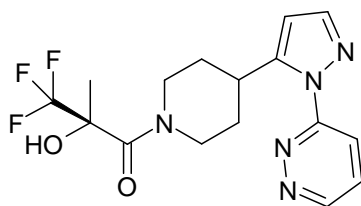
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-(2-isoxazol-3-il-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona («A122»)



Purificación mediante HPLC prep.; rendimiento: 180 mg (68 %), goma de color marrón pálido; (pureza 98,8 %, tR: 3,68 min, (M+H) 359,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = Hz, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 1H), 2,67-2,66 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 5H).

10

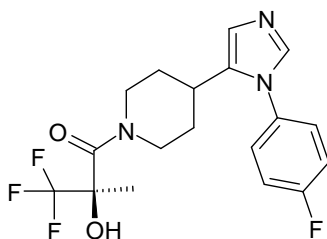
(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-piridazin-3-il-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A123»)



Purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna; rendimiento: 28 mg (40 %), sólido blanquecino; (pureza 96,6 %, tR: 3,11 min, (M+H) 370,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,20 (dd, J = 4,76, 1,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,44-4,42 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 5H).

15

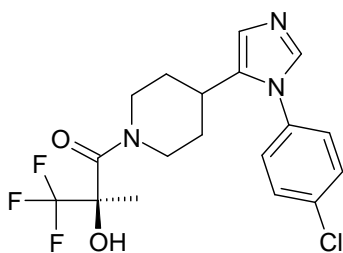
(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A124»)



Preparación como se describe para el ejemplo «A65»; rendimiento: 30 mg (21 %), sólido blanquecino; (pureza 97,8 %, tR: 2,90 min, (M+H) 386,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,68 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,89-4,55 (m, 1H), 4,49-4,23 (m, 1H), 3,02-2,86 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,57-1,29 (m, 6H).

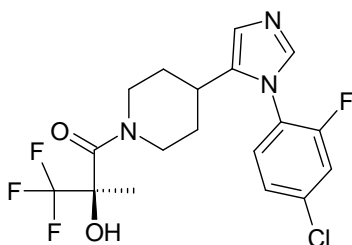
20

(R)-1-[4-[3-(4-Cloro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A125»)



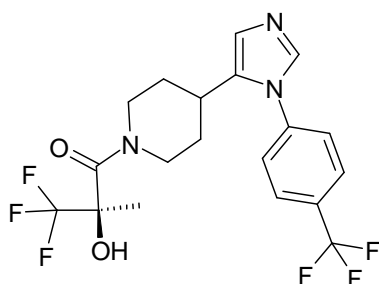
Preparación como se describe para el ejemplo «A65»; rendimiento: 27 mg (18,5 %), sólido blanquecino; (pureza 94,1 %, tR: 3,22 min, (M+H) 402,0-404,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,80-4,60 (m, 1H), 4,47-4,29 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,60-1,34 (m, 6H).

(R)-1-(4-[3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A126»)



Preparación como se describe para el ejemplo «A65»; rendimiento: 15 mg (9 %), sólido blanquecino; (pureza 99,1 %, tR: 3,19 min, (M+H) 420,0-422,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,78-7,75 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,39-4,38 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,59-1,30 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il)-propan-1-ona («A127»)



Preparación como se describe para el ejemplo «A65»; rendimiento: 27 mg (13,5 %), sólido blanquecino; (pureza 97,5 %, tR: 3,46 min, (M+H) 436,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,79-4,56 (m, 1H), 4,49-4,22 (m, 1H), 3,05-2,83 (m, 2H), 2,63-2,52 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,59-1,39 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(3-fenil-isoxazol-4-il)-piperidin-1-il)-propan-1-ona («A128»)

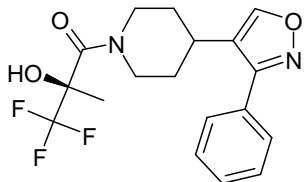
128.1 Éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenil-isoxazol-4-il)-piperidin-1-carboxílico

En un recipiente de microondas se disolvieron 1-Boc-4-etilpiperidina (100,0 mg; 0,468 mmol) y cloruro de (Z)-N-hidroxibencimidoilo (88,4 mg; 0,515 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (4,50 ml), se añadió trietilamina (81,1 µl; 0,585 mmol) y la mezcla se degaseó con nitrógeno. Se añadió cloro(1,5-ciclooctadien)(pentametilciclopentadienil)rutenio (9,17 mg; 0,023 mmol) a la suspensión incolora. La reacción se degaseó de nuevo con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200); rendimiento: 122 mg (78 %), aceite de color amarillo.

128.2 Clorhidrato de 4-(3-fenil-isoxazol-4-il)-piperidina

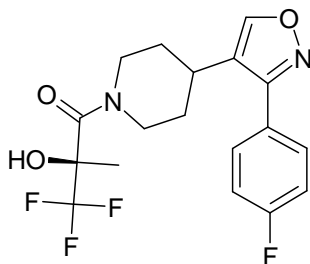
Se añadió HCl en dioxano (4,0 M; 4,58 ml; 18,315 mmol) a éster terc-butílico del ácido 4-(3-fenil-isoxazol-4-il)-piperidin-1-carboxílico (122,0 mg; 0,366 mmol) en 1,4-dioxano seco (4,54 ml; 53,112 mmol) y se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se usó sin purificación adicional.

5 128.3 (R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(3-fenil-isoxazol-4-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona («A128»)



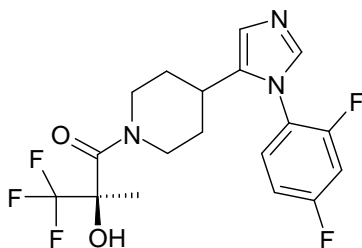
La reacción de acoplamiento se realizó como se describe anteriormente; rendimiento: 79 mg (58 %), sólido incoloro; (pureza 99,1 %, tR: 2,21 min, (M+H) 369,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 4,92 - 4,56 (m, 1H), 4,56 - 4,16 (m, 1H), 3,22 - 2,95 (m, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,84 - 2,56 (m, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 2H), 1,61 - 1,31 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A129»)



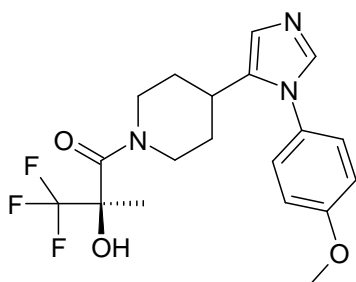
Preparación como se describe para «A126»; rendimiento: 61 mg (37 %), sólido incoloro; (pureza 98,0 %, tR: 2,25 min, (M+H) 387,1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,96-8,78 (m, 1H), 7,78-7,60 (m, 2H), 7,46-7,27 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,89-4,57 (m, 1H), 4,57-4,21 (m, 1H), 3,25-2,93 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,83-2,53 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,61-1,30 (m, 5H).

(R)-1-[4-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A130»)



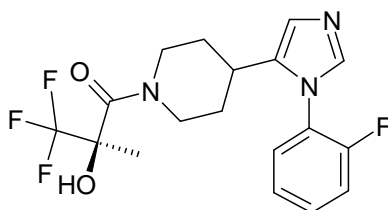
Preparación como se describe para el ejemplo «A65»; rendimiento: 2 mg (2 %), sólido blanquecino; (pureza 94,6 %, tR: 2,91 min, (M+H) 404,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,69-7,58 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,80-4,50 (m, 1H), 4,49-4,20 (m, 1H), 3,08-2,82 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,56-1,37 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona («A131»)



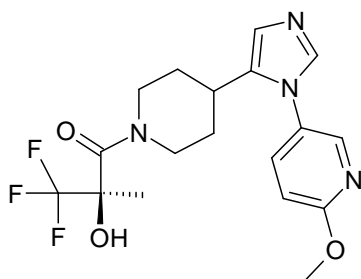
Preparación como se describe para el ejemplo «A65»; rendimiento: 12 mg (15 %), sólido blanquecino; (pureza 94,3 %, tR: 2,97 min, (M+H) 398,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,82 (sa, 1H), 4,76-4,51 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,03-2,83 (m, 1H), 2,85-2,60 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 2H), 1,57-1,29 (m, 6H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A132»)



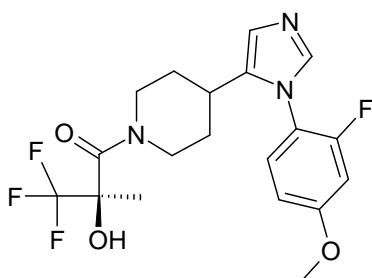
Preparación como se describe para el ejemplo «A65»; rendimiento: 9 mg (2 %), sólido blanquecino; (pureza 97,1 %, tR: 2,76 min, (M+H) 386,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,71 (s, 1H), 7,63-7,49 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,80-4,52 (m, 1H), 4,45-4,21 (m, 1H), 3,06-2,83 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,59-1,32 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-{4-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona («A133»)



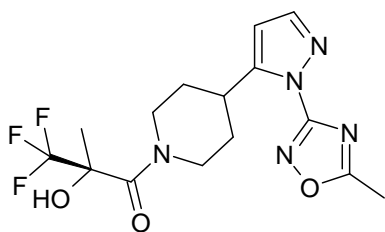
Preparación como se describe para el ejemplo «A65»; rendimiento: 20 mg (18 %), sólido blanquecino; (pureza 99,6 %, tR: 2,67 min, (M+H) 399,0); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,78-4,60 (m, 1H), 4,44-4,25 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,10-2,88 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,60-1,32 (m, 5H).

(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A134»)

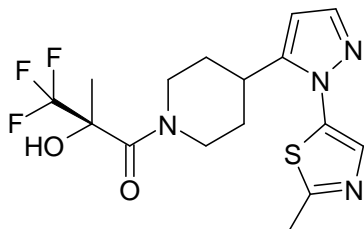


Preparación como se describe para el ejemplo «A65»; rendimiento: 20 mg (13 %), sólido blanquecino; (pureza 96,7 %, tR: 2,99 min, (M+H) 416,2); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,63 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 12,0, 7,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,80-4,58 (m, 1H), 4,50-4,29 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,08-2,88 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,60-1,33 (m, 5H).

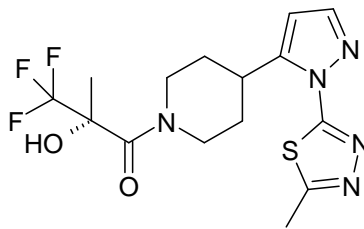
(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A135»)



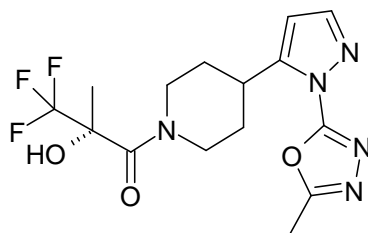
(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(2-metiltiazol-5-il)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A136»)



(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A137»)

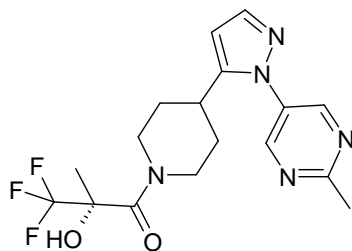


(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A138»)



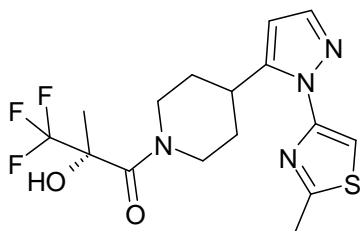
;

(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(2-metilpirimidin-5-il)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A139»)



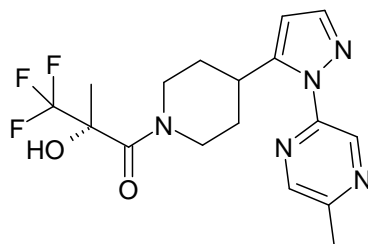
;

(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(2-metiliazol-4-il)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A140»)



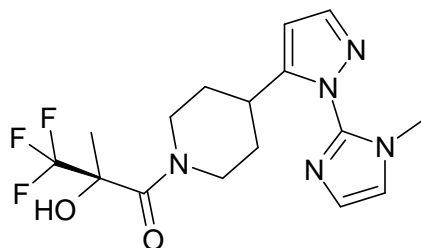
;

(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metilpirazin-2-il)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A141»)



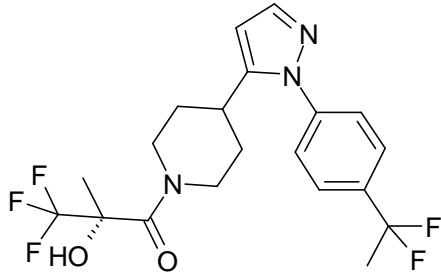
;

(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(1-metilimidazol-2-il)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A142»)

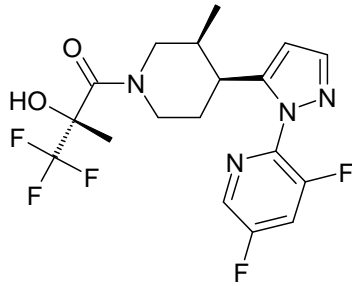


;

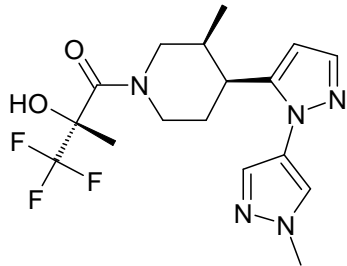
10 (2R)-1-[4-[2-[4-(1,1-Difluoroetil)fenil]pirazol-3-il]-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A143»)



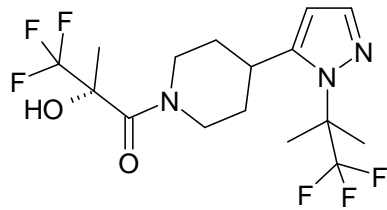
(2R)-1-[(3S,4S)-4-[2-(3,5-Difluoro-2-piridil)pirazol-3-il]-3-metil-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A144»)



5 (2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[(3S,4S)-3-metil-4-[2-(1-metilpirazol-4-il)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A145»)

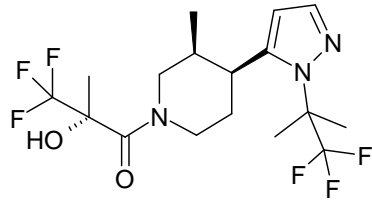


(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A146»)

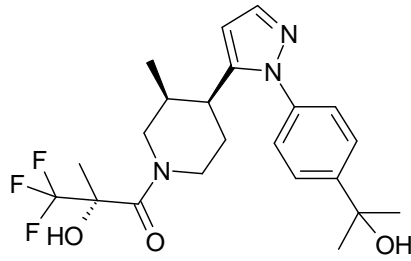


10

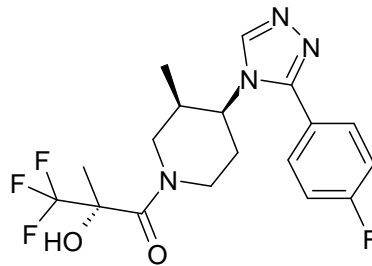
(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[(3S,4S)-3-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona («A147»)



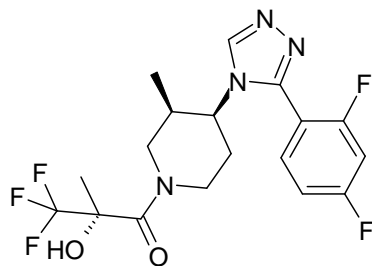
(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(3S,4S)-4-[2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]pirazol-3-il]-3-metil-1-piperidil]-2-metil-propan-1-ona («A148»)



5 (2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(3R,4S)-4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-4-il]-3-metil-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A149»)

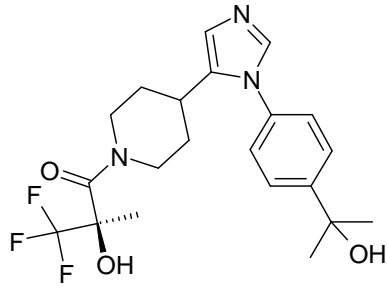


(2R)-1-[(3R,4S)-4-[3-(2,4-Difluorofenil)-1,2,4-triazol-4-il]-3-metil-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A150»)

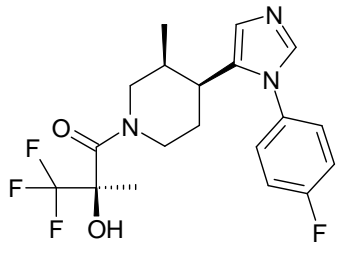


10

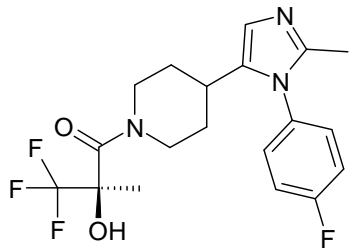
(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]imidazol-4-il]-1-piperidil]-2-metil-propan-1-ona («A151»)



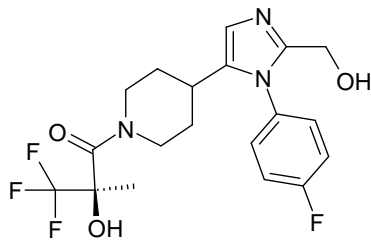
(2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(3S,4S)-4-[3-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-3-metil-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A152»)



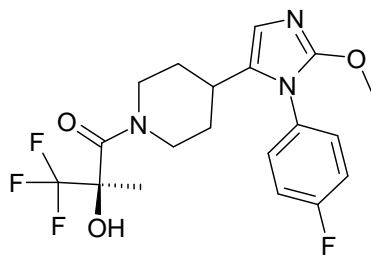
5 (2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(4-fluorofenil)-2-metil-imidazol-4-il]-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A153»)



(2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)imidazol-4-il]-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A154»)



10 (2R)-3,3,3-trifluoro-1-[4-[3-(4-fluorofenil)-2-metoksiimidazol-4-il]-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona («A155»)



Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de PDHK de algunos compuestos representativos de fórmula I

N.º de compuesto	IC ₅₀ PDHK2 (ensayo enzimático)	Unión (ITC) KD	IC ₅₀ (datos celulares)
«A1»	A	A	B
«A2»	A	A	B
«A3»		B	B
«A4»	A	A	B
«A5»	B	A	B
«A6»	B	A	B
«A7»		B	A
«A8»	B	A	B
«A9»	B	A	B
«A10»	A	A	B
«A11»	A	A	B
«A12»	B	A	C
«A13»	A	A	B
«A14»	A	A	B
«A15»	A	A	A
«A16»	A	A	B
«A17»	B	A	B
«A18»	A	A	B
«A19»	B	A	B
«A20»	A	A	B
«A21»	B	A	B
«A22»	B	A	B
«A23»	A	A	B
«A24»	A	A	B
«A25»	B	A	B
«A26»	A	A	B
«A27»	A	A	B
«A28»	A	A	B
«A29»	B	B	
«A30»	A	A	B
«A31»	A	A	A
«A32»	A		B
«A33»	A		A
«A34»	B	B	
«A35»	A	A	B
«A36»	B	A	C
«A37»	B	A	C
«A38»	B	A	B
«A39»	A	A	B
«A40»	B		
«A41»	A	A	B
«A42»	B	A	B
«A43»	B	A	B
«A44»	B	A	B
«A45»	C		
«A46»	A	A	B
«A47»	C		
«A48»	A	A	B
«A49»	A	A	B
«A50»	A	A	
«A51»	B		
«A52»	B	B	
«A53»	B	A	B
«A54»	B	B	C
«A55»	B	B	C
«A56»	B	B	

ES 2 665 148 T3

«A57»	B	B	C
«A58»	B	B	
«A59»	B		
«A60»	B	B	
«A61»	A	A	C
«A62»	A	A	B
«A63»	B	A	C
«A64»	A	A	B
«A65»	B	A	B
«A66»	B	B	
«A67»	B	B	
«A68»	B	B	
«A69»	B		
«A70»	B	B	
«A71»	B	B	
«A72»	B	B	
«A73»	B		
«A74»	B	A	
«A75»	C		
«A76»	C		
«A77»	C	B	C
«A78»	B	A	C
«A79»			
«A80»	B	A	C
«A81»	B		
«A82»	A	A	B
«A83»	B	A	B
«A84»	B		
«A85»	B	A	C
«A86»	B	A	C
«A87»			
«A88»	B	A	B
«A89»	B		
«A90»	B		
«A91»	B	A	C
«A92»	B	A	B
«A93»			
«A94»	B	A	C
«A95»	A	A	B
«A96»	B	A	B
«A97»	A	A	B
«A98»	A	A	B
«A99»	C		
«A100»	B	A	B
«A101»	B	A	B
«A102»	C	B	C
«A103»	C		
«A104»	C		
«A105»	B	B	
«A106»	A	A	A
«A107»	A	A	A
«A108»	B	B	
«A109»	B		
«A110»	A	A	A
«A111»	A	A	A
«A112»	B	A	C
«A113»	A	A	A
«A114»	B		
«A115»	B	A	C
«A116»	B	B	C
«A117»	B	A	C
«A118»	A	A	B
«A119»	A	A	A

«A120»	A	A	B
«A121»	A	A	B
«A122»	B	B	
«A123»			
«A124»	B	A	B
«A125»	B	A	B
«A126»	A	A	B
«A127»	B	A	B
«A128»	B	A	C
«A129»	B	A	C
«A130»	B	A	B
«A131»	B	A	B

IC₅₀: <0,3 μM = A 0,3-3 μM = B 3-50 μM = C

Los compuestos mostrados en la tabla 1 son compuestos especialmente preferidos según la invención.

- 5 Los ejemplos siguientes hacen referencia a medicamentos:

Ejemplo A: viales para inyección

10 Una solución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.

Ejemplo B: supositorios

Una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao se funde, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo C: solución

15 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄·2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄·12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

Ejemplo D: pomada

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

20 **Ejemplo E: comprimidos**

Una mezcla de 1 kg de un principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de forma habitual para obtener comprimidos, de manera que cada comprimido contiene 10 mg del principio activo.

Ejemplo F: grageas

25 Los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubren de forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

Ejemplo G: cápsulas

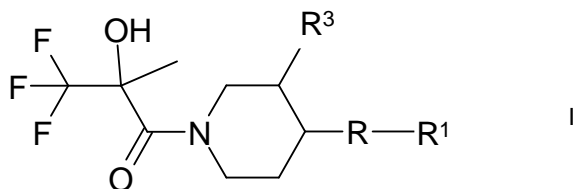
Se introdujeron 2 kg de principio activo de fórmula I dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

30 **Ejemplo H: ampollas**

Una solución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



donde

- 5 R indica pirazol-diilo, imidazol-diilo, isoxazol-diilo o triazol-diilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está monosustituido por R²,
- R¹ indica (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet, A o Cic,
- R² indica A', metoxi, hidroximetilo, COOA', CN, COOH, CONH₂ u OH,
- R³ indica H, A', COOA' o CN,
- 10 Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido por Hal, A, CN, OA, [C(R⁵)₂]_pOH, [C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NO₂, [C(R⁵)₂]_pCOOR⁵, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, [C(R⁵)₂]_pSO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA, O[C(R⁵)₂]_mN(R⁵)₂, NR⁵COOA, NR⁵CON(R⁵)₂ y/o COA,
- Het indica un heterociclo mono o bicíclico saturado, no saturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN, OA, [C(R⁵)₂]_pOH, [C(R⁵)₂]_pN(R⁵)₂, NO₂, [C(R⁵)₂]_pCOOR⁵, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, [C(R⁵)₂]_pSO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA, O[C(R⁵)₂]_mN(R⁵)₂, NR⁵COOA, NR⁵CON(R⁵)₂ y/o COA,
- 15 Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por OH,
- A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴,
- 20 R⁴ indica F, Cl u OH,
- R⁵ indica H o A',
- A' indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,
- 25 Hal indica F, Cl, Br o I,
- m indica 1, 2, 3 o 4,
- n indica 0, 1 o 2,
- p indica 0, 1, 2, 3 o 4
- 30 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1 en los que

- R² indica A', metoxi o hidroximetilo,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2 en los que

R³ indica H o A',

5 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-3, en los que

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con Hal, A, CN y/u OA,

10 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-4, en los que

Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN y/u OA,

15 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos según la reivindicación 1 en los que

R indica pirazol-diilo, imidazol-diilo, isoxazol-diilo o triazol-diilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está monosustituido por R²,

20 R¹ indica (CH₂)_nAr, (CH₂)_nHet, A o Cic,

R² indica A', metoxi o hidroximetilo,

R³ indica H o A',

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con Hal, A, CN y/u OA,

25 Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por Hal, A, CN y/u OA,

Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que no está sustituido o está monosustituido por OH,

30 A indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R⁴,

R⁴ indica F, Cl u OH,

A' indica alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,

35 Hal indica F, Cl, Br o I,

n indica 0, 1 o 2,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo compuesto por

N.º	Nombre
«A1»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
«A2»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona
«A3»	2-{5-[1-((R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo
«A4»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A5»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
«A6»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-m-tolil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
«A7»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-{4-[2-(2-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona
«A8»	3-{5-[1-((R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo
«A9»	4-{5-[1-((R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-pirazol-1-il}-benzonitrilo
«A10»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A11»	(R)-1-{4-[2-(2-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A12»	(R)-1-{4-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A13»	(R)-1-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A14»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A15»	(R)-1-{4-[2-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A16»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A17»	(R)-1-[4-(2-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A18»	(R)-1-{4-[2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A19»	(R)-1-{4-[2-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A20»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-(4-{2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona
«A21»	(R)-1-{4-[2-(4-terc-Butil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A22»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona
«A23»	(R)-1-{4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A24»	(R)-1-{4-[2-(4-Etil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A25»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
«A26»	(R)-1-{4-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A27»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A28»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A29»	(R)-1-{4-[1-(5-Cloro-piridin-2-il)-1H-pirazo-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A30»	rac-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona

«A31»	(R)-1-{4-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A32»	(R)-1-((3R,4R)-4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A33»	(R)-1-((3S,4S)-4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A34»	(R)-1-{4-[1-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A35»	(R)-1-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A36»	(R)-1-[4-(2-Isopropil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A37»	(R)-1-[4-(2-Ciclohexil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A38»	(R)-1-[4-(2-Benzil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A39»	(R)-1-{4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A40»	(R)-1-{4-[1-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A41»	(R)-1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A42»	(R)-1-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A43»	(R)-1-[4-(2-Fenil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A44»	(R)-1-{4-[1-(4-Fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A45»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-((3R,4R)-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A46»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-((3S,4S)-4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il)-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A47»	(R)-1-[4-(5-Metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A48»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-1-{4-[2-(3-cloro-4-metoksi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona
«A49»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-(4-{2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-fenil]-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
«A50»	(R)-1-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A51»	(R)-1-[4-(2-Ciclopentil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A52»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
«A53»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-1-{4-[2-(6-metoksi-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona
«A54»	5-(2-Fluoro-fenil)-4-[1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona
«A55»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[3-(2-fluoro-fenil)-1,2,4]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A56»	(R)-1-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-1,2,4]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A57»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-1-{4-[3-(4-metoksi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona
«A58»	(R)-1-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A59»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-(3-p-tolil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
«A60»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-{4-[3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona
«A61»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-(2-fenil-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
«A62»	(R)-1-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-imidazol-1-il]-piperidin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propan-1-ona

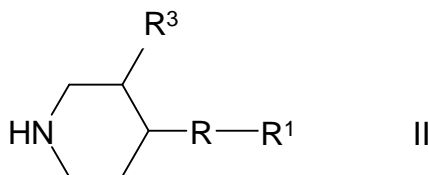
«A63»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-(5-fenilimidazol-1-il)-1-piperidil]propan-1-ona
«A64»	(2R)-1-[4-[5-(4-Clorofenil)imidazol-1-il]-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona
«A65»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-(3-fenil-3H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A66»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-(5-fenil-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A67»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[1-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona
«A68»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-(1-p-tolil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A69»	(R)-1-[4-[1-(4-Cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona
«A70»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-1-[4-[1-(4-metoksi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona
«A71»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[4-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona
«A72»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-(4-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A73»	(R)-1-[4-[4-(4-Cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona
«A74»	(R)-1-[4-(2-Ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona
«A75»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A76»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-1-[4-(2-isobutil-1H-pirazol-3-il)-1-piperidil]-2-metilpropan-1-ona
«A77»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A78»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-1-[4-[2-(2-metoxietil)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-2-metilpropan-1-ona
«A79»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-[2-(6-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A80»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-[2-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A81»	5-[5-[1-((R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-pirazol-1-il]-piridin-2-carbonitrilo
«A82»	(R)-1-[4-[2-(3,5-Difluoro-2-piridil)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona
«A83»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A84»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A85»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A86»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-[2-(4-metil-tiazol-2-il)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A87»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-1-[4-[2-(1H-imidazol-2-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona
«A88»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona
«A89»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-2-metil-1-[4-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A90»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[2-(4-fluoro-2-metoksi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona
«A91»	3-Fluoro-4-[5-[1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propanoil)-4-piperidil]-2H-pirazol-1-il]benzonnitrilo
«A92»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[2-[2-fluoro-4-(1-idroxi-1-metil-etil)fenil]-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona
«A93»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-1-[4-[2-(6-metoksi-piridazin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona
«A94»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-idroxi-1-[4-[2-(4-idroxiciclohexil)-2H-pirazol-3-il]-1-piperidil]-2-metilpropan-1-ona

«A95»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A96»	(R)-1-[4-[2-[4-(Difluorometoxi)fenil]-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A97»	(R)-1-[4-[2-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A98»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(5-metil-2-fenil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A99»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A100»	(R)-1-[4-[2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A101»	(R)-1-[4-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A102»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A103»	(R)-1-[4-[1-(5-Cloro-pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A104»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A105»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona
«A106»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-metil-4-(2-fenil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A107»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A108»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A109»	(R)-1-[4-[1-(3,5-Difluoro-piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A110»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A111»	4-[5-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-Metil-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-pirazol-1-il]-benzonnitrilo
«A112»	(2 <i>R</i>)-1-[4-[2-(5-Fluoro-2-piridil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A113»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A114»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-(1-isobutil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona
«A115»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metil-isoxazol-3-il)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A116»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A117»	(R)-1-[4-(2-Benzotiazol-2-il-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A118»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A119»	(R)-1-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[2-(4-Cloro-fenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A120»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[2-(4-hidroxi-ciclohexil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona
«A121»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[2-(4-hidroxi-ciclohexil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-metil-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona
«A122»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-(2-isoxazol-3-il-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona
«A123»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(2-piridazin-3-il-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-piperidin-1-il]propan-1-ona
«A124»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-3 <i>H</i> -imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A125»	(R)-1-[4-[3-(4-Cloro-fenil)-3 <i>H</i> -imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A126»	(R)-1-[4-[3-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-3 <i>H</i> -imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona

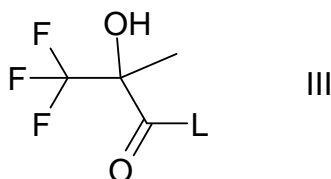
«A127»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-propan-1-ona
«A128»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-(3-fenil-isoxazol-4-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
«A129»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A130»	(R)-1-[4-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A131»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona
«A132»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(2-fluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A133»	(R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-metil-propan-1-ona
«A134»	(R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A135»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A136»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(2-metiltiazol-5-il)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A137»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A138»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A139»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(2-metilpirimidin-5-il)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A140»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(2-metiltiazol-4-il)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A141»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(5-metilpirazin-2-il)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A142»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(1-metilimidazol-2-il)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A143»	(2R)-1-[4-[2-[4-(1,1-Difluoroetil)fenil]pirazol-3-il]-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A144»	(2R)-1-[(3S,4S)-4-[2-(3,5-Difluoro-2-piridil)]pirazol-3-il]-3-metil-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A145»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[(3S,4S)-3-metil-4-[2-(1-metilpirazol-4-il)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A146»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A147»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[(3S,4S)-3-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)]pirazol-3-il]-1-piperidil]propan-1-ona
«A148»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-1-[(3S,4S)-4-[2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]pirazol-3-il]-3-metil-1-piperidil]-2-metil-propan-1-ona
«A149»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(3R,4S)-4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-4-il]-3-metil-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A150»	(2R)-1-[(3R,4S)-4-[3-(2,4-Difluorofenil)-1,2,4-triazol-4-il]-3-metil-1-piperidil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A151»	(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-[4-[3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]imidazol-4-il]-1-piperidil]-2-metil-propan-1-ona
«A152»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[(3S,4S)-4-[3-(4-fluorofenil)imidazol-4-il]-3-metil-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A153»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(4-fluorofenil)-2-metil-imidazol-4-il]-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A154»	(2R)-3,3,3-Trifluoro-1-[4-[3-(4-fluorofenil)-2-(hidroxilmetil)imidazol-4-il]-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona
«A155»	(2R)-3,3,3-trifluoro-1-[4-[3-(4-fluorofenil)-2-metoxi-imidazol-4-il]-1-piperidil]-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

8. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-7 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



- 5 en el que R, R¹ y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
reacciona con un compuesto de fórmula III



en el que L indica Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente de forma funcional,
y/o

- 10 una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

9. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente un transportador, excipientes o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 10. Compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer, diabetes, isquemia cardíaca, síndrome de resistencia a insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalopatía mitocondrial.

- 20 11. Compuestos para su uso según la reivindicación 10 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas a partir del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores en la sangre.

- 25 12. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional de un medicamento.

13. Conjunto (kit) compuesto por envases independientes de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

- 30 y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.